



Дидковский Николай Антонович
доктор мед. наук, зав. лабораторией
клинической иммунологии ФГБУН "НИИ
физико-химической медицины" ФМБА
России, профессор кафедры клинической
иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО
"Первый МГМУ им. И.М.Сеченова"
Минздрава России, заслуженный врач РФ

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

У вас в руках 4-й номер журнала "Пульмонология" за 2015 год, посвященный актуальным проблемам респираторной медицины.

В передовой статье *О.Л.Ворониной и соавт.* "Разнообразие и опасность *Achromobacter spp.*, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом" рассматривается частота инфицированности больных муковисцидозом бактериями рода *Achromobacter*, приводятся результаты молекулярно-генетического анализа и исследования клинической значимости различных штаммов возбудителя. *Achromobacter spp.* относится к новым, еще недостаточно изученным возбудителям, однако имеет значимую распространенность у больных муковисцидозом, в связи с чем данная статья представляет особый научный и практический интерес.

В номере опубликованы Международные клинические рекомендации для практических врачей по диагностике и лечению облитерирующего бронхолита. Синдром облитерирующего бронхолита является тяжелым осложнением трансплантации легких, при котором снижается выживаемость пациентов. Приводятся современные данные об эпидемиологии, факторах риска, диагностике синдрома облитерирующего бронхолита, современных подходах к профилактике развития этого заболевания. Перевод на русский язык выполнен по материалам *K.C.Meyer et al.* (2014).

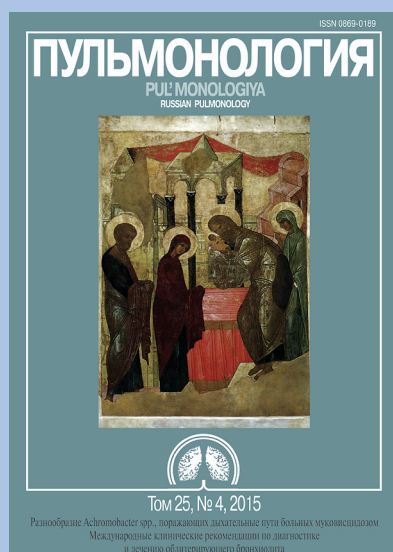
В оригинальном исследовании *Е.Н.Романовой и А.В.Говорина* "Генетические особенности у больных гриппом А / H1N1 / 09, осложненным пневмонией" представлены результаты изучения ряда полиморфизмов генов цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-10), гена регуляторной молекулы воспаления (CD14) и регуляции сосудистого тонуса (eNOS) у пациентов с гриппом А / H1N1, осложненным пневмонией. Выявлены наиболее значимые гаплотипы для прогноза тяжелого течения и летального исхода пневмонии при гриппе А / H1N1.

В номере публикуется ряд обзорных материалов по актуальным вопросам пульмонологии. Так, в обзорной статье *Н.К.Малой и соавт.* "Противовоспалительный фактор слизи — секретоглобин SCGB1A1" описаны структурные свойства и физиологические функции секреторного белка дыхательного эпителия — секретоглобина SCGB1A1, который является важным противовоспалительным и противоаллергическим фактором слизистой оболочки. В обзоре также приводится информация о роли генетических полиморфизмов белка SCGB1A1 в развитии заболеваний человека.

Особое внимание клиницистов привлечет рубрика "Заметки из практики", в которой приводится описание ряда интересных наблюдений.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Сретенье. 1480 г.
Государственный русский музей

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

Российское респираторное
общество

Редакционная коллегия

Чучалин А.Г. — главный редактор
Дидковский Н.А. — зам. главного редактора
Солдатов Д.Г. — ответственный секретарь

Члены редакционной коллегии

Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Васильева И.А.,
Васильева О.С., Величковский Б.Т.,
Геппе Н.А., Гушин И.С., Дворецкий Л.И.,
Зайцева О.В., Илькович М.М., Козлов Р.С.,
Кокосов А.Н., Котляров П.М.,
Овчаренко С.И., Синопальников А.И.,
Соодаева С.К., Стручков П.В.,
Тарабрин Е.А., Федосеев Г.Б.,
Чернеховская Н.Е., Черняев А.Л.,
Шмелев Е.И.

Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),
Визель А.А. (Казань),
Кириллов М.М. (Саратов),
Лещенко И.В. (Екатеринбург),
Луценко М.Т. (Благовещенск),
Масуев К.А. (Махачкала),
Перельман Ю.М. (Благовещенск),
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),
Суханова Г.И. (Владивосток),
Трубников Г.В. (Барнаул),
Шойхет Я.Н. (Барнаул),
Dierkesmann R. (Германия),
Massard G. (Франция),
Voisin C. (Франция)

Содержание

Передовая статья

- Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Аксенова Е.И., Семенов А.Н.,
Лазарева А.В., Семькин С.Ю., Амелина Е.Л., Симонова О.И., Красовский С.А.,
Дунин В.Г., Баранов А.А., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л.
Разнообразие и опасность *Achromobacter spp.*, поражающих дыхательные
пути больных муковисцидозом389

Клинические рекомендации

- Международные клинические рекомендации для практических врачей
по диагностике и лечению облитерирующего бронхиолита403

Оригинальные исследования

- Романова Е.Н., Говорин А.В.
Генетические особенности у больных гриппом А / H1N1 / 09,
осложненным пневмонией425
- Цеймах И.Я., Коновалов В.К., Сокол И.Н., Усольцева С.Г., Костюченко Г.И.
Определение фенотипов обострения хронической обструктивной болезни
легких при использовании компьютерной томографии433
- Никитин В.А., Гостева Е.В., Пышнограева Л.В., Васильева Л.В.
Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных
хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией . .440
- Будневский А.В., Чернов А.В., Исаева Я.В., Малыш Е.Ю.
Клиническая эффективность применения комплексной программы
легочной реабилитации у больных хронической обструктивной
болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом447
- Салина Т.Ю., Морозова Т.И.
FAS (CD95) антиген и продукция фактора некроза опухоли- α
в периферической крови больных с разными клиническими
проявлениями туберкулеза456
- Бородулин Б.Е., Бородулина Е.А., Вдоушкина Е.С., Маткина Т.Н.
Причина смерти — коморбидность ВИЧ-инфекции и туберкулеза461
- Наркевич А.Н., Корецкая Н.М., Виноградов К.А., Наркевич А.А., Шадрин К.В.
Анализ влияния социально-бытовых факторов на риск развития
туберкулеза легких465

Обзоры

- Авдеев С.Н.
Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной
болезнью легких?469
- Ватутин Н.Т., Смирнова А.С., Тарадин Г.Г.
Современные устройства доставки лекарственных веществ в дыхательные
пути при лечении хронической обструктивной болезни легких477
- Зибиров Р.Ф., Козлов Д.В.
Взгляд на пневмонию с позиции коммуникационных систем483
- Малая Н.К., Каладзе Н.Н., Малый К.Д.
Противовоспалительный фактор слизистых — секретоглобин SCGB1A1492

Заметки из практики

- АшEROва И.К., Попов С.Д., Мяжкова М.А., Ильина Н.А., Тараканова В.В.,
Выборнов А.В., Власова А.В.
Тяжелый облитерирующий бронхобронхиолит, ассоциированный
с синдромом Стивенса—Джонсона497
- Черняев А.Л., Казанцева И.А., Авдеев С.Н., Самсонова М.В., Тарабрин Е.А.,
Карчевская Н.А., Хубутия М.Ш., Чучалин А.Г.
Саркома Капоши после трансплантации легких501
- Соловьева О.Г.
Дефицит α_1 -антитрипсина в практике пульмонолога505

Юбилей

- Игорь Викторович Лещенко. К 70-летию со дня рождения509

Contents

Editorial

- Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N., Aksenova E.I., Semenov A.N., Lazareva A.V., Semykin S.Yu., Amelina E.L., Simonova O.I., Krasovskiy S.A., Lunin V.G., Baranov A.A., Chuchalin A.G., Gintsburg A.L.*
Diversity and hazard of respiratory infection of *Achromobacter* spp. in cystic fibrosis patients389

Clinical guidelines

- International practical guidelines on diagnosis, prevention and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome403

Original studies

- Romanova E.N., Govorin A.V.*
Genetic features of patients with influenza A / H1N1 / 09 complicated by pneumonia425
- Tseymakh I.Ya., Kononov V.K., Sokol I.N., Usol'tseva S.G., Kostyuchenko G.I.*
Determination of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation phenotypes using computed tomography433
- Nikitin V.A., Gosteva E.V., Pyshnograeva L.V., Vasil'eva L.V.*
Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension440
- Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Isaeva Ya.V., Malysh E.Yu.*
Clinical efficacy of pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome447
- Salina T.Yu., Morozova T.I.*
Fas (CD95) antigen and Tumor necrosis factor- α blood concentration in patients with different manifestations of tuberculosis456
- Borodulin B.E., Borodulina E.A., Vdoushkina E.S., Matkina T.N.*
HIV infection and tuberculosis comorbidity: what is the cause of death?461
- Narkevich A.N., Koretskaya N.M., Vinogradov K.A., Narkevich A.A., Shadrin K.V.*
A role of social factors for risk of pulmonary tuberculosis465

Reviews

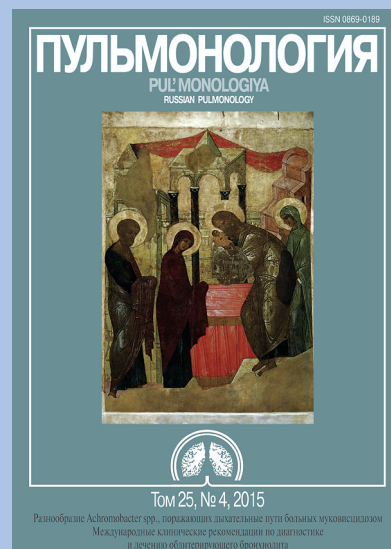
- Avdeev S.N.*
Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease?469
- Vatutin N.T., Smirnova A.S., Taradin G.G.*
Modern inhalation drug delivery devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease477
- Zibirov R.F., Kozlov D.V.*
Pneumonia from the point of view of organ interaction483
- Malaya N.K., Kaladze N.N., Malyi K.D.*
Mucosal anti-inflammatory factor secretoglobulin SCGB1A1492

Practical notes

- Asherova I.K., Popov S.D., Myagkova M.A., Il'ina N.A., Tarakanova V.V., Vybornov A.V., Vlasova A.V.*
Severe broncho-bronchiolitis obliterans associated with Stevens–Johnson syndrome497
- Chernyaev A.L., Kazantseva I.A., Avdeev S.N., Samsonova M.V., Tarabrin E.A., Karchevskaya N.A., Khubutiya M.Sh., Chuchalin A.G.*
Kaposi's sarcoma in a patient underwent lung transplantation501
- Solov'eva O.G.*
 α_1 -Antitrypsin deficiency in a pulmonologist' practice505

Anniversaries

- Igor' V. Leshchenko. To the 70th birthday509



Candlemas. 1408.
The State Russian Museum

Healthcare Ministry of Russian Federation

Russian Respiratory Society

Editorial Board

Chief Editor – A.G.Chuchalin
Deputy Chief Editor – N.A.Didkovskiy
Associate Editor – D.G.Soldatov

Members

S.N.Avdeev, Z.R.Aysanov, I.A.Vasil'eva, O.S.Vasil'eva, B.T.Velichkovskiy, N.A.Geppe, I.S.Gushchin, L.I.Dvoretzkiy, O.V.Zaytseva, M.M.II'kovich, R.S.Kozlov, A.N.Kokosov, P.M.Kotlyarov, S.I.Ovcharenko, A.I.Sinopal'nikov, S.K.Soodaeva, P.V.Struchkov, E.A.Tarabrin, G.B.Fedoseev, N.E.Chernekhovskaya, A.L.Chernyaev, E.I.Shmelev

Editorial Council

V.N.Abrosimov (Ryazan')
A.A.Vizel' (Kazan')
M.M.Kirillov (Saratov)
I.V.Leshchenko (Ekaterinburg)
M.T.Lutsenko (Blagoveshchenck)
K.A.Masuev (Makhachkala),
Yu.M.Perel'man (Blagoveshchensk)
L.D.Sidorova (Novosibirsk)
S.A.Simbirtsev (Saint-Petersburg)
G.I.Sukhanova (Vladivostok)
G.V.Trubnikov (Barnaul)
Ya.N.Shoykhet (Barnaul)
R.Dierkesmann (Germany)
G.Massard (France)
C.Voisin (France)

Научно-практический журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1990 году

Scientific and practical journal
Publishes 6 issues annually
Established at 1990

Адрес редакции:

105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4
ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России,
редакция журнала "Пульмонология"

телефон / факс: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Журнал "Пульмонология" включен в систему
Российского индекса научного цитирования
и в каталог "Ulrich's International Periodicals Directory"

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования и науки
Российской Федерации журнал "Пульмонология"
внесен в перечень ведущих рецензируемых научных
журналов и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук
<http://vak.ed.gov.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.
Научный редактор – Авдеев С.Н.
Редактор – Чучверя Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Стариковская Л.Б.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

The Publications Office Address

32, building 4, 11th Parkovaya street,
Moscow, 105077, Russia
Federal Institution "Pulmonology Research Institute",
Federal Medical and Biological Agency of Russia
The "Pul'monologiya" Editorial office

tel. / fax: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the Ulrich's
Periodicals Directory International database and to the
Russian Science Citation Index

Certificate N75, received September 14, 1990

According to a resolution of the State Commission
for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed scientific
journals intended to issuing principal scientific
results of PhD and MD dissertations
<http://vak.ed.gov.ru>

Executive Editor – T.V.Parkhomenko
Science Editor – S.N.Avdееv
Editor – L.V.Chuchvera
Translation – S.Yu.Chikina
Computer-aided makeup – L.B.Starikovskaya
Art Editor – P.P.Efremov



Читайте в следующем номере:

Тромбоэмболия легочной артерии
Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов

Грелиновая сигнализация при бронхиальной астме
Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Лебедева А.

Динамика изменений кровообращения в легких при развитии
хронической дыхательной недостаточности у пациентов с ХОБЛ
и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом
Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А.

Разнообразие и опасность *Achromobacter* spp., поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом

О.Л.Воронина¹, М.С.Кунда¹, Н.Н.Рыжова¹, Е.И.Аксенова¹, А.Н.Семенов¹, А.В.Лазарева², С.Ю.Семыкин³,
Е.Л.Амелина⁴, О.И.Симонова², С.А.Красовский⁴, В.Г.Лунин¹, А.А.Баранов², А.Г.Чучалин⁴, А.Л.Гинзбург¹

1 – ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18;

2 – ФГБНУ "Научный центр здоровья детей" Минздрава России: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1;

3 – ФГБУ "Российская детская клиническая больница" Минздрава России: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117;

4 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Achromobacter spp. как возбудитель внутрибольничных инфекций обратил на себя внимание в последние десятилетия. Особые опасения вызывает рост инфицирования этим микроорганизмом дыхательных путей больных муковисцидозом (МВ). Цель данного исследования заключалась в идентификации *Achromobacter* spp. в расширенной выборке российских больных МВ, генотипировании микроорганизмов в соответствии с международными стандартами и в проведении молекулярно-эпидемиологического анализа ситуации по данному условно-патогенному микроорганизму. Материалами для исследования послужили биологические образцы около 300 больных МВ: мокрота, трахеальный аспират, мазки из зева и штаммы, выделенные из образцов. Метод мультилокусного секвенирования, расширенный дополнительными мишенями, стал основой исследования. **Результаты.** 25 % пациентов, регулярно госпитализируемых в стационары в силу тяжести течения заболевания, инфицированы *Achromobacter* spp. 5 видов: *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *A. marplatensis*, *A. dolens*, *A. pulmonis*, и 1 геномной группы. Преобладающим является вид *A. ruhlandii* (58,5 %). Один из индикаторов лекарственной устойчивости – ген оксациллиназы *bla-OXA* – помогает в дифференциации рода *Achromobacter* и *Burkholderia*, а также ряда видов внутри рода *Achromobacter*. Из 26 выявленных генотипов (sequence type, ST) *Achromobacter* spp. 16 относятся к виду *A. xylosoxidans*, 5 – к *A. ruhlandii*. ST263 специфичен для пациентов Дальневосточного федерального округа. ST261 и 36 – самые многочисленные, ими инфицированы пациенты всех федеральных округов. Хронологический анализ позволил предположить смену генотипа 261 генотипом 36 в конце 1990-х гг. и внутрибольничную вспышку *A. ruhlandii* ST36. В настоящее время 39 % пациентов с *Achromobacter* spp. инфицированы *A. ruhlandii* ST36, трансмиссивность которого доказывают случаи заражения сиблингов и одновременно госпитализированных пациентов. Влияние на функцию дыхания больных МВ наиболее выражено у штаммов *A. ruhlandii* ST261. Для младшей возрастной группы пациентов (1997 г. р. и моложе), инфицированных *A. ruhlandii* ST36, медиана объема форсированного выдоха в 1-ю секунду несколько ниже, чем в старшей возрастной группе больных, зараженных тем же штаммом, что свидетельствует о накоплении *A. ruhlandii* ST36 патогенных свойств в процессе циркуляции в среде пациентов. **Заключение.** Штамм *A. ruhlandii* ST36 по совокупности выявленных свойств может быть признан российским эпидемическим штаммом.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Achromobacter ruhlandii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter dolens*, *Achromobacter marplatensis*, *Achromobacter pulmonis*, мультилокусное секвенирование, генотип, эпидемический штамм, оксациллиназа.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-389-401

Diversity and hazard of respiratory infection of *Achromobacter* spp. in cystic fibrosis patients

О.Л.Воронина¹, М.С.Кунда¹, Н.Н.Рыжова¹, Е.И.Аксенова¹, А.Н.Семенов¹, А.В.Лазарева², С.Ю.Семыкин³,
Е.Л.Амелина⁴, О.И.Симонова², С.А.Красовский⁴, В.Г.Лунин¹, А.А.Баранов², А.Г.Чучалин⁴, А.Л.Гинзбург¹

1 – N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia: 18, Gamalei str., Moscow, 123098, Russia;

2 – Federal Research Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: 2, build. 1, Lomonosovskiy av., Moscow, 119991, Russia;

3 – Federal Russian Children's Clinical Hospital, Healthcare Ministry of Russia: 117, Leninskiy av., Moscow, 117997, Russia;

4 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Background and aims. *Achromobacter* spp., as causative agent of the nosocomial infections, has caught the eye last Decades. The growth of the infecting of the respiratory tract of the cystic fibrosis patients by this microorganism is formidable. The aim of this investigation was the *Achromobacter* spp. identification in expanded cohort of the Russian CF patients, genotyping of the microorganism according to the international standards and molecular-epidemiological analysis of the situation with this opportunistic microorganism. **Methods.** Clinical samples from about 300 patients: sputum, tracheal aspirate, throat swabs and strains, isolated from the samples, were the material for the investigation. Method of the multilocus sequence typing (MLST), extended by the additional targets, was the base for the research. **Results.** 25 percents of the patients routinely hospitalized because of the severity of the disease, were infected by *Achromobacter* spp. of five species: *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *A. marplatensis*, *A. dolens*, *A. pulmonis*, and one genogroup. The species *A. ruhlandii* has dominated (58.5%). One of the drug resistance indicator – oxacillinase gene *bla-OXA* – helps in the differentiation of the genera *Achromobacter* and *Burkholderia*, and also some species in the genus *Achromobacter*. From 26 identified *Achromobacter* spp. genotypes (sequence type, ST) 16 STs relate to the species *A. xylosoxidans*, five – to *A. ruhlandii*. ST263 is specific to the patients from the Far Eastern Federal District. ST261 and 36 are the most numerous: the patients of all Federal Districts are infected by this ST. The chronological analysis allows suggesting the replacement of the genotype 261 by the genotype 36 in the end of the 1990s years and the *A. ruhlandii* ST36 nosocomial outbreak. At present 39% of the patients with *Achromobacter* spp. are infected by *A. ruhlandii* ST36, transmissivity of which is proved the coinfection cases of the siblings and simultaneously hospitalized patients. The influence on the respiratory function of the CF patients was the most expressed for the *A. ruhlandii* ST261 strains. For the younger age group (1997 year of birth and younger), infected by *A. ruhlandii* ST36, the median of the FEV₁ was slightly

lower than in older age group, infected by those strain, that can indicate the accumulation of the pathogenic properties by the *A. ruhlandii* ST36 during the circulation between the patients. **Conclusions.** *A. ruhlandii* ST36 strain by the combination of the identified properties may be considered as the Russian epidemic strain.

Key words: cystic fibrosis, *Achromobacter ruhlandii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Achromobacter dolens*, *Achromobacter marplatensis*, *Achromobacter pulmonis*, multilocus sequence typing, genotype, epidemic strain, oxacillinase.

Achromobacter — род, относящийся к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий, большинство из которых определяются как "появляющиеся" (англ. *emerging*) микроорганизмы. Это микроорганизмы, вызывающие инфекционные заболевания, случаи которых увеличились в последние десятилетия и имеют тенденцию к росту в будущем. Появляющиеся патогенные микроорганизмы подразделяют на 3 категории: 1) новые для человека; 2) известные ранее, но только недавно идентифицированные, как патогенные; 3) давно известные микроорганизмы, но изменившие свойства, например приобретшие множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) [1].

По мнению *E. Mahenthiralingam et al.*, около 25 % больных муковисцидозом (МВ) инфицированы микроорганизмами этой группы [2].

Род *Achromobacter* (Kingdom: bacteria; Phylum: Proteobacteria; Class: β -Proteobacteria; Order: Burkholderiales; Family: Alcaligenaceae; Genus: *Achromobacter*) относится к появляющимся микроорганизмам, прежде всего по причине сложности его таксономической судьбы. Самый известный вид рода *Achromobacter* — *A. xylosoxidans* — был открыт в 1971 г. К нему были отнесены изоляты, выделенные из отделяемого из уха пациента с отитом [3]. Однако в 1978 г. род *Achromobacter* был аннулирован, поскольку типовой вид *Achromobacter liquefaciens*, ранее представлявший этот род, был утрачен. Новый самостоятельный род *Achromobacter* был утвержден в 1981 г., и *A. xylosoxidans* был признан типовым видом для этого рода (*E. Yabuuchi, I. Yano*, 1981) [4]. К этому времени *A. xylosoxidans* был известен как условно-патогенный микроорганизм, устойчивый к β -лактамам, аминогликозидам и хлоргексидинсодержащим дезинфектантам. Накопились данные о выделении *A. xylosoxidans* из крови, спинальной, перитонеальной и плевральной жидкостей, гноя, мочи, мазков из глаза, уха, зева, нестерильной дистиллированной воды и растворов хлоргексидина [4]. Однако в 1984 г. *K. Kersters* и *J. De Ley* *A. xylosoxidans* был перемещен из самостоятельного рода в род *Alcaligenes* [5].

Другой известный в настоящее время вид рода *Achromobacter* — *A. ruhlandii* — был описан в 1934 г. *A. Ruhland* и назван *Knallgasbakterien*; в 1955 г. переименован *L. Packer* и *W. Vishniac* в *Hydrogenomonas ruhlandii*, в 1969 г. *D. H. Davis et al.* — в *Pseudomonas ruhlandii* [6], а в 1977 г. *M. Aragno* и *H. G. Schlegel* перемещен в род *Alcaligenes* [7].

В сложностях таксономии помогли разобраться молекулярно-генетические методы. В 1998 г. на основании анализа последовательности гена *16S rDNA* и GC состава ДНК (различие между родами *Achro-*

mobacter и *Alcaligenes* составило 10 %), *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *A. piechaudii* были перемещены в род *Achromobacter* (*E. Yabuuchi et al.*, 1998) [8].

Вид *A. marplatensis* был введен *M. Gomila et al.* в 2011 г. [9], *A. dolens* — *P. Vandamme et al.* в 2013 г. [10], *A. pulmonis* — *P. Vandamme et al.* в 2013 г. [11].

В настоящее время род *Achromobacter* насчитывает 16 видов [12]. Типовые штаммы для 11 из них выделены из клинических образцов.

Вторая причина отнесения *Achromobacter* к группе появляющихся микроорганизмов — сложность идентификации с помощью фенотипических методов. Особенно сложно идентифицировать ранние (48 ч) культуры; для них возможна ложная идентификация как *Bordetella*, *Pseudomonas*, *Burkholderia*. Увеличение времени культивирования до 72 ч снижает риск мисс-идентификации [13]. Применение методов молекулярной генетики и масс-спектрометрии способствует увеличению точности и сокращению времени идентификации микроорганизмов рода *Achromobacter*.

В целом микроорганизмы рода *Achromobacter* полностью отвечают определению "появляющихся". В отношении больных МВ первое упоминание этого микроорганизма относится к 1985 г. (*J. Klinger et al.*) [14]. Исследование изолятов, выделенных в 1981–1982 гг. от пациентов госпиталей Кливленда (США), показало, что 1,4 % пациентов с МВ в возрасте от нескольких дней до 43 лет были инфицированы *A. xylosoxidans*. Исследователи отмечали широкую лекарственную устойчивость выделенных штаммов. В дальнейшем в США *Achromobacter* уделялось более пристальное внимание, чем в европейских странах. Так, уже с 1995 г. в США *A. xylosoxidans* упоминается в отчетах Национального регистра больных МВ. Процент больных МВ, инфицированных этим микроорганизмом, по данным отчетов, возрос с 1,9 % в 1996 до 5,5 % в 2013 г. [15]. В 1990-х гг. применение молекулярно-генетических методов, а именно анализа фрагментов рестрикции ДНК с помощью пульс-электрофореза, позволило сравнить штаммы пациентов. Если в 1995 г. в детской клинике Техаса у пациентов как с МВ, так и с иным заболеванием, подвергавшихся интубации, штаммы *A. xylosoxidans* были индивидуальными [16], то в 2001 г. в 5 из 7 центров для больных МВ были выявлены пары пациентов с одинаковыми, по данным пульс-электрофореза, штаммами *A. xylosoxidans* [17]. При решении вопроса дифференциации штаммов *A. xylosoxidans* стало очевидным, что и другие виды рода участвуют в инфицировании пациентов. Появилась потребность в подходе, различающем столь близкородственные виды. В 2012 г.

сотрудниками Гентского (Бельгия) и Мичиганского (США) университетов была опубликована схема мультилокусного секвенирования (Multi Locus Sequence Typing, MLST) для *Achromobacter spp.* [18]. Видовая идентификация представителей рода *Achromobacter* преимущественно основывалась на последовательности фрагмента 765 п. н. гена *nrda*. Применение MLST при анализе штаммов 341 пациента с МВ в США позволило установить состав представителей рода *Achromobacter*, инфицирующих дыхательные пути больных МВ в этой стране. *A. xylosoxidans* составил 42,0 %, *A. ruhlandii* — 23,5 %, новая геногруппа — 14,0–17,0 %, 11 остальных видов и геногрупп — 17,5 %. Вид *A. marplatensis* идентифицирован не был [19]. Применение схемы MLST способствовало выявлению штаммов новых генотипов (sequence type, ST), часть из которых зарегистрированы как новые виды [10, 11].

В настоящее время в базе данных *Achromobacter* MLST [20] представлены 15 видов, за исключением самого последнего по времени регистрации — *A. sedimentum* [21]. Помимо известных видов в базе данных есть кандидаты в новые виды, названные пока "other" и / или по номеру геномной группы (genogroup): 1, 3, 8, 9, 12, 13, 16–20; Из изолятов базы 94,1 % выделены от больных МВ (76,5 %) и от пациентов с другими (не-МВ) заболеваниями (17,6 %). Среди изолятов чаще всего встречаются представители видов *A. xylosoxidans* (40,3 %), *A. ruhlandii* (17,6 %), *A. insuavis* (12,6 %), *A. dolens* (10,9 %).

База данных содержит информацию об изолятах из 14 стран. Больше всего данных из США (62,6 %), поскольку они послужили основой разработки схемы MLST. Такие европейские страны, как Бельгия, Франция, Испания, Россия, Великобритания, представлены 7,5–3,5 % изолятов, Ирландия, Италия, Швеция — единичными штаммами; страны Южной Америки: Бразилия, Аргентина — 1,7 и 1,3 %, страны Азии: Япония и Таиланд — 0,5 и 2,2 %.

Однако база данных *Achromobacter* MLST только начала пополняться информацией. В отчетах Национальных регистров больных МВ не всегда уделяется внимание этому микроорганизму, поэтому максимально объективное представление об уровне инфицирования *Achromobacter spp.* могут предоставить научные публикации.

Если в США внимание к *A. xylosoxidans* у больных МВ было связано с тем, что, по наблюдениям врачей в 1990-х гг., колонизация дыхательных путей пациентов *A. xylosoxidans* сопровождалась обострением легочной симптоматики [16], то в Великобритании врачи не отмечали существенного ухудшения функции легких при хронической колонизации *A. xylosoxidans* [22]. Возможно, поэтому данные об *Achromobacter* отсутствуют в ежегодном отчете Европейского регистра больных МВ и в отчетах Национальных регистров Великобритании, Бельгии, Германии. Однако во Франции *A. xylosoxidans* входит в список регистрируемых микроорганизмов. В ежегодном отчете Национального регистра в 2013 г. отмечен рост инфицирования *A. xylosoxidans* до 5,7 %

(с 2,7 % в 2001 г.) [23]. В то же время, по данным публикаций, во Франции отмечен рост инфицирования *A. xylosoxidans* дыхательных путей больных МВ с 6,7 % в 1994–1995 гг. [24] до 13,7 % в 2010 г. [25]. О росте инфицирования *Achromobacter spp.* свидетельствуют данные и других стран. Например, в Италии в 2004–2007 гг. выявлено 8,8 % инфицированных [26], в выборке 2008–2010 гг. — 16,0 % [27], 2004–2008 гг. — 17,6 % [28]. В Дании отмечен рост с 5,2 % в 2000 до 11,4 % в 2011 [29]. В Германии уже в 2000 г. доля инфицированных составила 7,5 % [30], тогда как в Испании их доля оказалась ниже всех остальных стран Европы и в выборке 2002–2012 гг. составила 5,6 % [31], в то же время в Греции в 2004 г. доля была самой высокой — 12,7 % [32]. Однако в 2007 г. показатель инфицирования в Бельгии превысил все остальные страны Европы — 17,9 % [33].

Проведенный в последние годы в странах Южной Америки ретроспективный анализ образцов от пациентов с МВ также выявил инфицирование *Achromobacter spp.* В Аргентине доля *Achromobacter spp.* среди неферментирующих грамотрицательных бактерий, за исключением *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, составляла 6,6 % [34], т. е. среди всех микроорганизмов, инфицирующих дыхательные пути больных МВ, доля *Achromobacter spp.* ниже, чем в других странах. Самый высокий показатель по инфицированию *A. xylosoxidans* отмечен в Бразилии — 21,0 %, причем основной вклад вносят пациенты детского возраста, среди них инфицированных — 23,9 %, а среди взрослых (18 лет и старше) — 16,3 % [35].

Видовая идентификация *Achromobacter spp.* пока упоминается в небольшом числе исследований. Во Франции в Центре МВ университетской клиники в Монпелье среди 3 выявленных видов: *A. xylosoxidans*, *A. dolens*, *A. insuavis*, первый составил 77 % [36]. В Аргентине 82 % изолятов были идентифицированы как *A. xylosoxidans*, 18 % — *A. ruhlandii* (ST43 и ST148) [37]. В Дании *A. xylosoxidans* составил 38 % всех изолятов, *A. insolitus* и *A. ruhlandii* были представлены единичными штаммами [29]. В Испании у изолятов *Achromobacter spp.* также преобладал *A. xylosoxidans* (71,4 %), но были выявлены также представители геномных групп 2a, 2b, 7, 14, 17 [31].

Контроль за *Achromobacter spp.* позволил зафиксировать внутрибольничные вспышки инфекции, вызванной этим микроорганизмом: в Греции в 2004 г. [32], в Италии в 2008–2010 [27], в Бельгии в 2007 (у 9 из 13 пациентов генотип штамма *A. xylosoxidans* был одинаковым) [33], в Дании в 2005–2009 гг. [38].

Вспышка в Дании заслуживает особого внимания, поскольку ее расследование показало, что инфицированы были пациенты 2 центров МВ: в Копенгагене и Орхусе. Выделенный штамм получил название "датского эпидемического" (Danish epidemic strain, DES) и зарегистрирован как *A. ruhlandii* A83/DSM25711. Политика изоляции инфицированных пациентов дала свои результаты в клиниках, но из-за социальных контактов между инфицирован-

ными и неинфицированными больными МВ распространение DES продолжалось и в 2011 г. [39].

Таким образом, можно говорить о трансмиссивности определенных штаммов *Achromobacter spp.*, о чем, прежде всего, свидетельствовали данные об идентичности штаммов, выделенных от сиблингов [13, 35]. Следующим доказательством трансмиссивности является выделение штаммов одинаковых генотипов от больных МВ и не-МВ. Например, в Испании, в клинике Мадрида, штаммы *A. xylosoxidans* (ST27) и геномной группы 7 (ST152) были выделены в обеих группах пациентов [31].

Следует отметить, что в последние годы особое опасение вызывает увеличение случаев инфицирования *Achromobacter spp.* также пациентов с синдромом Картагенера [27] и бронхоэктазами [40].

Отдельного внимания заслуживает ситуация с инфицированием *Achromobacter spp.* трансплантированных легких. Исследования в Университете Северной Каролины (США), включавшие 186 пациентов, прооперированных с 1999 по 2013 гг., показали, что в случае инфицирования собственных легких пациента штаммами *Achromobacter spp.*, устойчивыми ко всему ряду антибиотиков (т. н. панрезистентными), в 100 % случаев наблюдался рецидив инфекции и в новых легких. Если штаммы пациентов характеризовались МЛУ, рецидив отмечали в 33 % случаев. Эти показатели существенно выше, чем для *Stenotrophomonas maltophilia* (20 % — панрезистентные; 46 % — с МЛУ) [41].

Устойчивость *Achromobacter spp.* к антимикробным препаратам обращала на себя внимание с момента выделения первого штамма [3]. Исследования ферментов — β -лактамаз, выделенных из штаммов *Achromobacter*, начались в 1980-е гг. [42], однако гены, кодирующие эти белки, были проанализированы только в 2008 г. [43] для *A. xylosoxidans*, в 2011 г. — для *A. ruhlandii* [37], в 2014 г. — для *A. dolens* и *A. insuavis* [34]. Особый интерес вызвали оксациллиназы — β -лактамазы класса D. Гены *blaOXA*, кодирующие оксациллиназы, различаются у γ - и β -Proteobacteria, а также позволяют отличать род *Achromobacter* от рода *Burkholderia* и некоторые виды внутри рода *Achromobacter*. Например, аминокислотная последовательность оксациллиназы OXA-114 *A. xylosoxidans* имеет 37 % сходства с OXA-9 *Klebsiella pneumoniae* и OXA-18 *Pseudomonas aeruginosa*; 50 % сходства с OXA *Burkholderia cenocepacia* и *Delftia acidovorans* (семейство Comamonadaceae также в порядке Burkholderiales) [43]; 85 % сходства с OXA-258 *A. ruhlandii* [37]. Сходство между OXA-243а *A. insuavis* и OXA-364 *A. dolens* составляет 90 % [34]. Таким образом, гены *blaOXA* не только служат маркерами устойчивости к антимикробным препаратам, но и позволяют дифференцировать *Burkholderia* и *Achromobacter*.

В России выявление *Achromobacter spp.* с помощью молекулярно-генетических методов началось в конце 2012 г., когда уже был накоплен опыт анализа *Burkholderia cepacia complex* (Bcc) с помощью MLST [44]. Мишени *recA* и *gltB* стали ключевыми в дифференциальной диагностике *Achromobacter spp.*

и Bcc [45]. Анализ последовательностей фрагмента *gltB Achromobacter spp.*, амплифицируемого с праймерами схемы MLST для Bcc, показал, что эта мишень позволяет различать генотипы *Achromobacter spp.*, которых в середине 2014 г. было выявлено уже 15 [46]. Накопление данных о генотипах *Achromobacter spp.* позволило заключить, что 2 генотипа чаще всего встречаются у больных МВ. Однако полученные нами данные необходимо было включить в международный контекст, согласно новой схеме MLST для *Achromobacter spp.* Кроме того, предстояло выяснить на расширенной выборке пациентов, сохраняют ли 2 генотипа *Achromobacter spp.* лидирующие позиции в настоящее время. Вопросам идентификации *Achromobacter spp.* и молекулярно-эпидемиологическому анализу ситуации по данному условно-патогенному микроорганизму среди российских пациентов с МВ посвящено настоящее исследование.

Материалы и методы

Биологические образцы и культуры микроорганизмов.

Пациенты 1949–2013 г. р. с диагнозом МВ ($n \approx 300$) были обследованы на наличие условно-патогенных микроорганизмов в образцах мокроты, трахеального аспирата, мазков из зева. Пациенты проходили лечение в ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, ФГБНУ "Научный центр здоровья детей" Минздрава России, ФГБУ "Российская детская клиническая больница" Минздрава России, ГУЗ Ярославской области "Детская клиническая больница № 1" и в Краевой детской консультативной поликлинике Владивостока. 64 % выборки составили взрослые (18 лет и старше); 36 % — дети (медиана возраста — 20 лет, среднее значение — 20,8 года). В анализе были использованы как непосредственно биологические образцы, так и культуры микроорганизмов, выделенные из них. В исследование также была включена группа пациентов с врожденным пороком развития легких, бронхоэктазами, аспергиллемой легких или подвергавшихся искусственной вентиляции легких, из перечисленных стационаров, а также из НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского.

Выделение и анализ культур микроорганизмов. Образцы мокроты перед посевом разводили 0,9%-ным раствором натрия хлорида в соотношении 1 : 10. Подготовленный биоматериал (мокрота и трахеальный аспират) гомогенизировали механическим способом с помощью стеклянных бус. Посев мокроты и трахеального аспирата осуществляли полуквантитативным методом с помощью калибровочной петли (5 мм) на питательные среды: кровяной агар с 3%-ным содержанием лошадиной сыворотки, "шоколадный" агар с добавлением никотинамидадениндинуклеотида до содержания 10 мкг / мл и Сабура-агар. Идентификацию культур микроорганизмов проводили с помощью анализатора VITEK 2 Compact (bioMérieux, Франция), а также масс-спектрометра MicroFlex (Bruker, Германия).

Масс-спектрометрию выполняли по технологии времяпролетной регистрации масс-спектров, полу-

ченных при помощи матрично-активированной лазерной десорбции / ионизации пептидов образца, — MALDI / TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionization, Time-Of-Flight*). Каждый образец тестировали в двукратной повторности, снимая спектры в автоматическом режиме (режим детекции — MBT-FC) в диапазоне 2–20 кДа. Для каждого образца получали 240 спектров. Степень достоверности идентификации оценивали по полученным значениям Score. Случаи со Score < 1,7 рассматривали как недостоверные и не учитывали.

Чувствительность к антибиотикам у выделенных микроорганизмов определяли на анализаторе VITEK 2 Compact (*bioMérieux*, Франция) и диско-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтона. Минимальную подавляющую концентрацию меропенема и имипенема определяли с помощью E-тестов (*BioMérieux*). Результаты интерпретировали согласно стандартам МУК 4.2 1890-04 [47], а также по критериям EUCAST 2014 (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) [48].

Выделение ДНК. Лизис клеток культур микроорганизмов проводили, как описано ранее [44]. ДНК из образцов мокроты и аспирата больных МВ выделяли согласно инструкции к набору реактивов The Maxwell 16 Tissue DNA Purification Kit на приборе Maxwell MDX Instrument (*Promega*, США).

Идентификацию микроорганизмов в биологическом образце проводили на основе амплификации и секвенирования фрагментов генов *16S rDNA* [46], *tuf* (фактора элонгации) [49]. Для идентификации представителей порядка Burkholderiales использовали гены *glbB*, *gyrB*, проводя амплификацию и секвенирование ДНК с праймерами, предложенными для MLST Всс [50] по методике с нашими модификациями [44]. Последовательности гена *glbB* использовали в определении генотипов *Achromobacter spp.* [46], которые нумеровали в порядке выявления, с обязательной регистрацией в GenBank.

MLST *Achromobacter spp.* выполняли по протоколу *T.Spilker et al.* [18], что позволяло определить генотип согласно международной схеме, а также вид на основе секвенирования гена *nrda*.

Выявление гена оксациллиназы *bla-OXA* проводили с помощью амплификации ДНК образца с праймерами, предложенными *Y.Doï et al.* [43] и *J.Turton et al.* [51]. Аллельный вариант гена *bla-OXA* идентифицировали посредством сравнения полученной нуклеотидной последовательности с данными базы CBMAR (*Comprehensive Beta-lactamase Molecular Annotation Resource*) [52].

Секвенирование продуктов ПЦР выполняли согласно протоколу к набору BigDye Terminator 3.1 Cycle Sequencing kit на геномном анализаторе Genetic Analyzer 3130 (*Applied Biosystems / Hitachi*, США). Электрофоретическое разделение продуктов реакции проводили в капиллярах длиной 50 см с использованием полимера POP7.

Анализ последовательностей и выравнивание выполняли с помощью программы CLUSTALW2 [53]. Идентификацию последовательностей генов *16S rDNA*

и *tuf* микроорганизмов проводили с применением геномной и программной базы BLAST. Для определения аллельного профиля *Achromobacter spp.* использовали программную базу сайта [54]. Новые аллели, генотипы (ST), типированные штаммы направляли для контроля и регистрации куратору *Achromobacter MLST Databases T.Spilker* (Мичиганский университет, США).

Результаты и обсуждение

Начало изучению разнообразия бактерий порядка Burkholderiales, инфицирующих дыхательные пути российских больных МВ, положило исследование Всс с помощью MLST [44]. В ряду выявленных *B. cenocepacia*, *B. multivorans*, *B. contaminans*, *B. vietnamiensis*, *Pandoraea pnumenusa*, *Variovorax paradoxus*, *Lautropia mirabilis* [46] *Achromobacter spp.* занимает особое место после Всс. Прежде всего, как показал анализ расширенной выборки пациентов, регулярно госпитализируемых в силу тяжести течения заболевания, 25 % из них инфицированы *Achromobacter spp.* При исследовании образцов отдельных пациентов с бронхоэктазами, врожденным пороком развития легких также выявлено наличие *Achromobacter spp.* Доказательством внутрибольничного распространения *Achromobacter spp.* служат примеры обнаружения этого микроорганизма в плевральной жидкости прооперированного пациента с аспергиллемой легких, а также в смывах с трубок аппарата искусственной вентиляции легких.

Рассмотрим подробнее выборку пациентов, инфицированных *Achromobacter spp.* Возрастной диапазон в этой группе совпадает с возрастным диапазоном выборки в целом (1949–2013 г. р.). При этом средний возраст пациентов составил 20,6 года, а медиана — 20 лет), что практически совпадает с показателями всей выборки: (медиана возраста — 20 лет, среднее значение — 20,8 года). Таким образом, пациенты любого возраста подвержены заражению *Achromobacter spp.*

Молекулярно-генетический анализ *Achromobacter spp.* на основе секвенирования гена *glbB* показал высокое разнообразие генотипов. 26 выявленных генотипов (аллелей) были зарегистрированы в GenBank

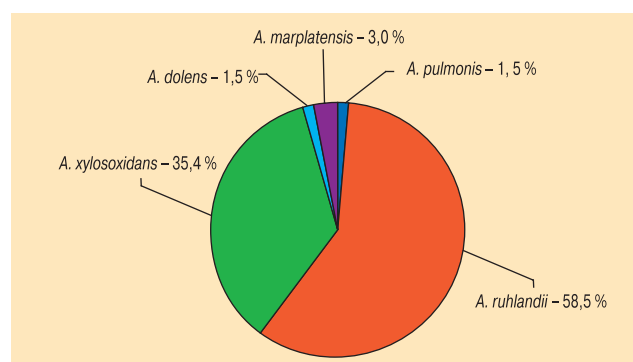


Рис. 1. Видовое разнообразие *Achromobacter spp.* у российских больных МВ

Figure 1. *Achromobacter spp.* diversity in the Russian population of CF patients

Таблица
Генотипы *Achromobacter* spp., выявленные у российских пациентов
Table
Achromobacter spp. genotypes identified in Russian CF patients

Образец	Год генотипирования	Вид микроорганизма	Achromobacter MLST database		GenBank		GenBank	
			ST	id	Bcc_gltB Allele	Accession Number	bla-OXA Allele	Accession Number
RK6	2014	<i>A. dolens</i>	54	605	17	KP765443	bla-OXA-364	KR869118
25	2013	<i>A. marplatensis</i>	258*	606	4	KF290959	bla-OXA-114	KR869119
RK48	2014	<i>A. marplatensis</i>	268*	607	19	KP765438	bla-OXA-114	KR869120
7P4	2012	<i>A. ruhlandii</i>	261*	608	1	KC817498, KC817499	bla-OXA-258	KR869137
R4	2013	<i>A. ruhlandii</i>	36	609	2	KC817500, KC817501, KC817502	bla-OXA-258	KR869138, KR869139
304	2013	<i>A. ruhlandii</i>	262*	610	6	KFT297891	bla-OXA-258	KR869140
16	2013	<i>A. ruhlandii</i>	263*	611	3	KF290958	no	no
16M	2013	<i>A. ruhlandii</i>	265*	612	11	KF963250	no	no
8N9	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	182	613	7	KF963246	bla-OXA-114	KR869122
9P7	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	254*	614	20	KP765444	bla-OXA-114	KR869132
RK2	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	259*	615	21	KP765439	bla-OXA-114	KR869133
7P7	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	251*	616	16	KP027420	bla-OXA-114	KR869130
45	2013	<i>A. xylosoxidans</i>	255*	617	10	KF963249	bla-OXA-114	KR869125
RK23	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	20	618	22	KP765440	bla-OXA-114	KR869134
RK30	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	267*	619	24	KP765442	bla-OXA-114	KR869136
14-2-1	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	253*	620	12	KJ364657	bla-OXA-114	KR869126
RK28	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	8	621	9	KF963248	bla-OXA-114	KR869124
R5	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	211	622	18	KP765437	bla-OXA-114	KR869131
5P5	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	264*	623	5	KJ941209	bla-OXA-114	KR869121
6P14	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	256*	624	13	KJ439616	bla-OXA-114	KR869127
RK41	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	252*	625	15	KM262753	bla-OXA-114	KR869129
6P13	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	260*	626	14	KM262752	bla-OXA-114	KR869128
RK26	2014	<i>A. xylosoxidans</i>	266*	627	23	KP765441	bla-OXA-114	KR869135
51	2013	<i>A. xylosoxidans</i>	257*	628	8	KF963247	bla-OXA-114	KR869123
3R2	2015	<i>A. pulmonis</i>	269*	629	25	KP940471	no	no
10P4	2015	<i>Achromobacter</i> spp.	–		26		bla-OXA-258	KR869141
GIMC4560: Bcn122	2012	<i>B. cenocepacia</i>	Bcc ST 709	1212**	Bcc_11		bla-OXA-new-variant	KR869142

Примечание: * – впервые зарегистрированные генотипы; ** – id Bcc MLST database (идентификатор в базе данных Bcc MLST).

Notes: * – newly registered genotypes; ** – ID Bcc MLST database.

(см. таблицу). Аллели 1 и 2 гена *gltB* встречались чаще всего. Анализ *Achromobacter* spp. с помощью MLST подтвердил генетическое разнообразие микроорганизмов и позволил обозначить генотипы в соответствии со значениями международной базы данных [54] (см. таблицу).

Преимущество использования MLST в исследовании *Achromobacter* spp. заключается в возможности видовой идентификации микроорганизмов этого рода, которая не достигается ни при использовании MALDI, ни при секвенировании гена *16S rDNA* в силу высокого сходства видов. В нашей выборке, как показал анализ, были представлены *Achromobacter* spp. 5 видов: *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *A. marplatensis*, *A. dolens*, *A. pulmonis* и 1 геномной группы. Как видно из рис. 1, в выборке преобладали представители *A. ruhlandii* (58,5 %), значительно опережая следующий по численности вид *A. xylosoxidans* (35,4 %). Преобладание *A. ruhlandii* отличает российских больных МВ от пациентов других стран, у которых пре-

имущественно выявляют *A. xylosoxidans*. Следует отметить, что и генотипы *Achromobacter* spp., детектированные у российских пациентов, в основном были новыми: из 26 генотипов 19 были зарегистрированы впервые (см. таблицу). Из известных ранее были выделены ST8 и ST211 от больных МВ в США и Бельгии соответственно. Штаммы с ST20 обнаруживали как у больных МВ в Испании, так и у пациентов с не-МВ в Японии. ST36, 54 и 182 ранее были отмечены только у больных с не-МВ [54]. Эти данные служат свидетельством возможного нозокомиального источника для штаммов *Achromobacter* spp. определенных генотипов.

О внутривидовом разнообразии генотипов *Achromobacter* spp. в рассматриваемой выборке можно говорить в отношении 3 видов: *A. ruhlandii*, *A. xylosoxidans*, *A. marplatensis*, поскольку *A. dolens* и *A. pulmonis* представлены только единичными генотипами. Для вида *A. marplatensis* один генотип отмечен у ребенка, второй у взрослого. Оба пациента из Центрального фе-

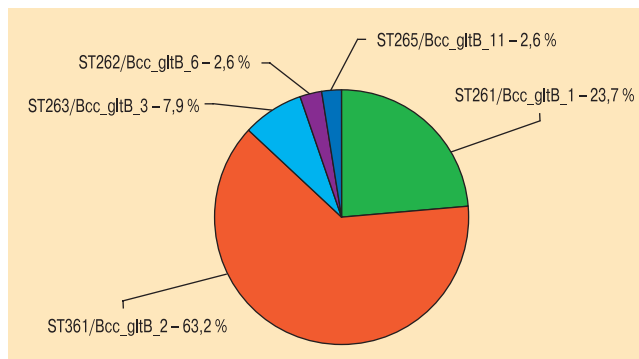


Рис. 2. Разнообразие генотипов наиболее распространенного вида *A. ruhlandii*

Figure 2. Genotype diversity of the most common *A. ruhlandii* species

дерального округа, но из разных областей. Наибольшее разнообразие — 16 генотипов — характеризует вид *A. xylosoxidans*. Генотипы 182, 257, 8, 256, 252, 251 встречаются у нескольких эпидемически не связанных пациентов. Среди повторяющихся генотипов есть те, которые ранее были отмечены у пациентов из других стран. Кроме того, *A. xylosoxidans* ST256 был выявлен у больного с аспергиллемой легких в послеоперационный период, что может свидетельствовать в пользу внутрибольничного происхождения штамма указанного генотипа.

Наиболее представительный в нашей выборке вид *A. ruhlandii*, напротив, отличается небольшим разнообразием генотипов (рис. 2).

Из 5 ST генотипы 262 и 265 выявлены в единичных случаях. Генотип 263 отмечен только у пациентов разных возрастов из Дальневосточного федерального округа, тогда как ST36 и ST261, выявленные у больных МВ всех федеральных округов, преобладают среди генотипов *A. ruhlandii*, составляя 63,2 и 23,7 % соответственно. Эти данные позволяют предположить возможность трансмиссивного рас-

пространения штаммов генотипов 36 и 261, а также наличие внутрибольничной вспышки, послужившей источником множественного инфицирования пациентов.

Ретроспективное исследование для выявления времени вспышки *Achromobacter spp.* Поскольку регистрация *Achromobacter spp.* осуществляется только в течение последних 3 лет, было проведено сопоставление годов рождения пациентов и генотипов *Achromobacter spp.*, которыми они инфицированы. На рис. 3 представлена хронология генотипов, обозначенных номерами аллелей гена *gltB* для более удобной визуализации данных. Генотипы *A. ruhlandii* выделены цветом. Показано, что ST261/*gltB*1 встречается преимущественно у пациентов старшего возраста и далее, с интервалом в 16 лет, у пациента 2003 г. р. ST36/*gltB*2, напротив, начиная с единичных случаев 1988 и 1990 г. р., далее встречается чаще, с пиком в 1997 г. р., и продолжает регистрироваться до 2013 г. р. Следует отметить, что пациентов, рожденных после 2013 г., пока в анализе не было. Эти данные позволяют предположить время вспышки инфекции в стационаре — конец 1990-х гг.

Для большей обоснованности высказанного предположения был проведен анализ пациентов только тех годов рождения, которые представлены в нашей выборке 10 и более больными МВ. Этому критерию соответствовали 15 лет (годов рождения) (рис. 4). Как видно из рисунка, на 1996–1997 г. р. приходится наибольшая доля ST36; это подтверждает, что именно среди этих пациентов могла быть вспышка инфекции *A. ruhlandii*. Поскольку у 39 % пациентов, инфицированных *Achromobacter spp.*, выявлен *A. ruhlandii* ST36, он может быть признан российским эпидемическим штаммом.

Трансмиссивность эпидемического штамма. Характерная для эпидемических штаммов трансмиссивность

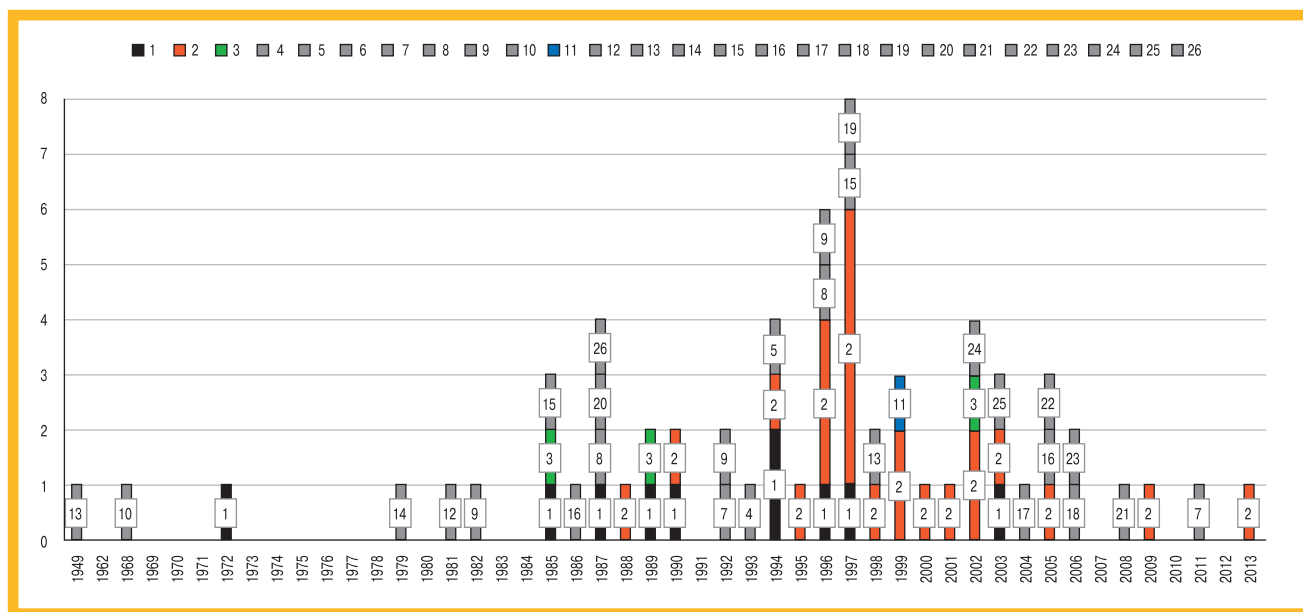


Рис. 3. Частота встречаемости *Achromobacter spp.* выявленных генотипов по годам рождения пациентов

Примечание: 1–3, 11 — генотипы *A. ruhlandii*.

Figure 3. Prevalence of *Achromobacter spp.* genotypes according to the patient's year of birth

Note: 1–3, 11 are *A. ruhlandii* genotypes.

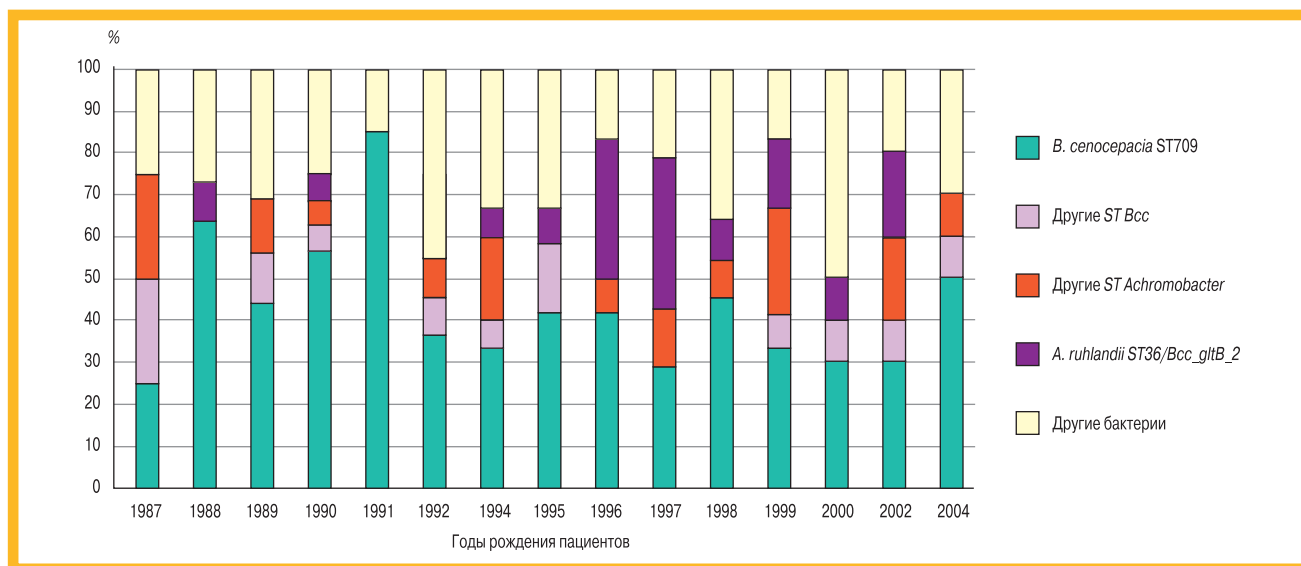


Рис. 4. Доля представителей родов *Achromobacter* и *Burkholderia* у больных МВ проанализированной выборки
Figure 4. Proportion of *Achromobacter* and *Burkholderia* genera representatives in CF patients

выражена и у *A. ruhlandii* ST 36. Штаммы этого генотипа выделены от сиблингов, больных МВ (разница в возрасте — 6 лет). Следует отметить высокое сходство антибиотикограмм этих штаммов. Кроме того, о трансмиссивности *A. ruhlandii* ST36 свидетельствуют данные многократных в течение срока наблюдения обследований пациентов. Например, пациент, не госпитализировавшийся в детском возрасте, прошедший тестирование в 2013 г., был инфицирован в тот момент эпидемическим штаммом *B. cenocepacia* ST709, а через 1 год, помимо Всс, у пациента был детектирован *A. ruhlandii* ST36. Повторные обследования пациентов с указанным штаммом показывают, что штамм стабильно сохраняется в дыхательных путях и не подвергается эрадикации посредством доступных лекарственных препаратов.

Хронизация инфекции *Achromobacter* spp. Небольшой по длительности период наблюдения пациентов в отношении *Achromobacter* spp. тем не менее позволил провести многократные обследования ряда пациентов в интервале 10 мес. — 2,5 года, что разрешает констатировать хронизацию инфекции. Хроническим можно признать инфицирование штаммами *A. ruhlandii* ST36, *A. ruhlandii* ST261, *A. xylosoxidans* ST258, *A. xylosoxidans* ST264.

В отношении *A. xylosoxidans* было отмечено коинфицирование пациента детского возраста штаммами 2 генотипов: 211 и 266. Коколонизацию больного МВ штаммами *Achromobacter* spp. разных генотипов отмечали также L.Amoureux et al. [55].

Лекарственная устойчивость *Achromobacter* spp.

Несмотря на МЛУ *Achromobacter* spp. в целом, антибиотикограммы разных видов могут несколько отличаться, что послужило основой для поиска дополнительной мишени в видовой идентификации. Прежде всего, в идентификации используют определение варианта гена *bla-OXA*, кодирующего оксациллиназу, как отмечалось выше. Мы определили аллель *bla-OXA* у представителей выявленных 26 генотипов *Achromobacter* spp.

Данные, представленные в таблице, показывают, что для всех генотипов *A. xylosoxidans* были характерны варианты *bla-OXA*-114. Генотипы вида *A. marplatensis*, наиболее филогенетически близкого *A. xylosoxidans*, также несли *bla-OXA*-114. Не у всех генотипов вида *A. ruhlandii* был обнаружен ген *bla-OXA* при описанных условиях амплификации. Ген не выявлен у ST263 и 265, тогда как ST36, 261, 262 несут варианты *bla-OXA*-258. Такой же вариант гена оксациллиназы характерен и для генотипа *gltB26*, относящегося пока к геномной группе. Свой вариант *bla-OXA*-364 определен у генотипа *A. dolens*. Наконец, у *A. pulmonis* *bla-OXA* также не обнаружен. Таким образом, наиболее опасные для российских больных МВ *A. ruhlandii* ST36 и ST261 можно отличить по варианту гена *bla-OXA*.

Влияние *A. ruhlandii* на функциональные показатели больных МВ. Для определения влияния *A. ruhlandii* ST36 и ST261 на функциональные показатели больных МВ сравнивали стандартно используемые параметры — индекс массы тела (ИМТ) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у групп больных, инфицированных разными видами *Achromobacter* spp. В силу малочисленности групп из анализа были исключены пациенты, инфицированные *A. marplatensis*, *A. dolens*, *A. pulmonis*. Пациенты с *A. xylosoxidans* были объединены в одну группу. Таким образом, первоначально группу больных МВ, инфицированных *A. ruhlandii*, сравнивали с группой, инфицированных *A. xylosoxidans*. Затем в группе пациентов с *A. ruhlandii* выделяли подгруппу с *A. ruhlandii* ST36 и подгруппу с *A. ruhlandii* ST261. ИМТ в группах и подгруппах не отличался. Медиана значений составила 16,0 для группы *A. ruhlandii* и подгрупп внутри группы и 16,6 — для группы *A. xylosoxidans*.

Для ОФВ₁ также оценивали медиану значений, которая была ниже в группе *A. ruhlandii* — 46,0, чем в группе *A. xylosoxidans* — 58,8. После оценки медианы ОФВ₁ в подгруппах *A. ruhlandii*: ST261 — 27,0;

ST36 — 57,0, стало очевидно, что основной вклад в снижение показателя ОФВ₁ для группы *A. ruhlandii* вносит подгруппа ST261. Поскольку средний возраст пациентов этой подгруппы выше, чем в подгруппе ST36, сравнили выборки одинаковых по возрасту пациентов из обеих подгрупп. Таких пациентов оказалось по 7 в каждой подгруппе (1996 г. р. и старше). Медиана ОФВ₁ для выделенной подгруппы ST261 составила 24,8, для ST36 — 58,0. Таким образом, в подгруппе *A. ruhlandii* ST261 функция дыхания у пациентов с МВ значительно снижена по сравнению с другими пациентами. В то же время в подгруппе *A. ruhlandii* ST36 у пациентов 1997 г. р. и младше медиана ОФВ₁ оказалась несколько ниже (51,0), чем в старшей выделенной подгруппе. Эти данные могут свидетельствовать о накоплении патогенных свойств эпидемическим штаммом в процессе циркуляции, что приводит к более негативному воздействию на функцию дыхания пациентов, инфицированных штаммом, прошедшим несколько пассажей в организме старших больных.

Заключение

Анализ расширенной выборки больных МВ показал, что *Achromobacter spp.* заслуживает особого внимания, поскольку 25 % пациентов, регулярно госпитализируемых в стационары в силу тяжести течения заболевания, инфицированы этим условно-патогенным микроорганизмом. *Achromobacter spp.* у российских пациентов представлен 5 видами: *A. xylosoxidans*, *A. ruhlandii*, *A. marplatensis*, *A. dolens*, *A. pulmonis*, и 1 геномной группой. Преобладающим является вид *A. ruhlandii*, обнаруженный у 58,5 % пациентов, инфицированных *Achromobacter spp.*

Из 26 выявленных генотипов 16 относятся к виду *A. xylosoxidans*, что свидетельствует о случайности заражения этим видом *Achromobacter spp.* Повторяющиеся генотипы *A. xylosoxidans* зафиксированы у эпидемически не связанных пациентов.

Пять генотипов многочисленного вида *A. ruhlandii* привлекают особое внимание. ST263 специфичен для пациентов Дальневосточного федерального округа. Ранее дальневосточные генотипы были выявлены и для Всс [56]. ST261 и 36 — самые многочисленные, ими инфицированы пациенты всех федеральных округов. Хронологический анализ позволяет предположить смену генотипа 261 генотипом 36 в конце 1990-х гг., поскольку ST261 преимущественно инфицированы пациенты более старшей возрастной группы, а последний случай заражения штаммом этого генотипа связан с пациентом 2003 г. р. Генотип 36 в настоящее время обнаружен у 39 % пациентов с *Achromobacter spp.*, продолжает выявляться у больных МВ 2013 г. р. — самых младших из взятых в анализ. Таким образом, штамм генотипа 36 может быть признан российским эпидемическим штаммом.

Множественная лекарственная устойчивость *Achromobacter spp.* определяется, в т. ч. многочисленными генами β-лактамаз, один из которых — *bla-OXA*,

может служить мишенью для дифференциации рода *Achromobacter* и *Burkholderia*, а также ряда видов внутри рода *Achromobacter*.

Влияние на функцию дыхания больных МВ наиболее выражено у штаммов *A. ruhlandii* генотипа 261. В младшей возрастной группе пациентов (1997 г. р. и младше), инфицированных *A. ruhlandii* ST36, медиана ОФВ₁ несколько ниже, чем в старшей возрастной группе больных, зараженных тем же штаммом, что позволяет предположить накопление *A. ruhlandii* ST36 патогенных свойств в процессе циркуляции в среде пациентов.

Таким образом, эпидемический штамм *A. ruhlandii* ST 36 требует особого внимания у больных МВ.

Литература

1. Woolhouse M.E. Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends Microbiol.* 2002; 10 (10, Suppl.): S3–S7.
2. Mahenthiralingam E. Emerging cystic fibrosis pathogens and the microbiome. *Paediatr. Respir. Rev.* 2014; 15 (Suppl. 1): 13–15. DOI: 10.1016/j.prrv.2014.04.006.
3. Yabuuchi E., Ohya A. *Achromobacter xylosoxidans* n. sp. from human ear discharge. *Jpn. J. Microbiol.* 1971; 15: 477–481.
4. Yabuuchi E., Yano I. *Achromobacter* gen. nov. and *Achromobacter xylosoxidans* (ex Yabuuchi and Ohya 1971) norn. rev. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1981; 31 (4): 477–478.
5. Kersters K., De Ley J. Genus *Alcaligenes* Castellani and Chalmers. 1919; 936: 365. In: Krieg N.R., Holt V., eds. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Baltimore / London: *Williams & Wilkins Co*; 1984. Vol. 1.
6. Davis D.H., Doudoroff M., Stanier R.Y., Mandel M. Proposal to reject the genus *Hydrogenomonas*. Taxonomic implications. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1969; 19: 375–390.
7. Arago M., Schlegel H.G. *Alcaligenes ruhlandii* (Packer and Vishniac) comb. nov., a peritrichous hydrogen bacterium previously assigned to *Pseudomonas*. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1977; 27: 279–281.
8. Yabuuchi E., Kawamura Y., Kosako Y., Ezaki T. Emendation of genus *Achromobacter* and *Achromobacter xylosoxidans* (Yabuuchi and Yano) and proposal of *Achromobacter ruhlandii* (Packer and Vishniac) comb. nov., *Achromobacter piechaudii* (Kiredjian et al.) comb. nov., and *Achromobacter xylosoxidans* subsp. *denitrificans* (Rüger and Tan) comb. nov. *Microbiol. Immunol.* 1998; 42 (6): 429–438.
9. Gomila M., Trzova L., Teshim A. et al. *Achromobacter marplatensis* sp. nov., isolated from a pentachlorophenol-contaminated soil. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2011; 61: 2231–2237.
10. Vandamme P., Moore E.R., Cnockaert M. et al. Classification of *Achromobacter* genogroups 2, 5, 7 and 14 as *Achromobacter insuavis* sp. nov., *Achromobacter aegrificiens* sp. nov., *Achromobacter anxifer* sp. nov. and *Achromobacter dolens* sp. nov., respectively. *Syst. Appl. Microbiol.* 2013; 36 (7): 474–482. DOI: 10.1016/j.syapm.2013.06.005.
11. Vandamme P., Moore E.R., Cnockaert M. et al. *Achromobacter animicus* sp. nov., *Achromobacter mucicolens* sp. nov., *Achromobacter pulmonis* sp. nov. and *Achromobacter spiritinus* sp. nov., from human clinical samples. *Syst. Appl. Microbiol.* 2013; 36: 1–10. DOI: 10.1016/j.syapm.2012.10.003.

12. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Site founded by: Euzéby J.P., <http://www.bacterio.net/achromobacter.html>
13. Peltroche-Llacsahuanga H., Haase G., Kentrup H. Persistent airway colonization with *Alcaligenes xylosoxidans* in two brothers with cystic fibrosis [letter]. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17: 132–134.
14. Klinger J.D., Thomassen M.J. Occurrence and antimicrobial susceptibility of gram-negative nonfermentative bacilli in cystic fibrosis patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1985; 3: 149–158. DOI:10.1016/0732-8893(85)90025-2.
15. Patient Registry. Annual Data Report to the Center Directors. 2013. *Cystic Fibrosis Foundation*. Bethesda, Maryland. 2013. www.cff.org
16. Dunne W.M. Jr, Maisch S. Epidemiological investigation of infections due to *Alcaligenes* species in children and patients with cystic fibrosis: use of repetitive-element-sequence polymerase chain reaction. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 836–841.
17. Krzewinski J.W., Nguyen C.D., Foster J.M., Burns J.L. Use of random amplified polymorphic DNA PCR to examine epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* and *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* from patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39 (10): 3597–3602.
18. Spilker T., Vandamme P., Lipuma J.J. A multilocus sequence typing scheme implies population structure and reveals several putative novel *achromobacter* species. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 3010–3015.
19. Spilker T., Vandamme P., Lipuma J.J. Identification and distribution of *Achromobacter* species in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (3): 298–301. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.002.
20. The Main Site PubMLST of the Faculty of Zoology. Great Britain, Oxford: Oxford of University. <http://pubmlst.org/>
21. Zhang Z., Fan X., Gao X., Zhang X.H. *Achromobacter* *sediminum* sp. nov., isolated from deep seafloor sediment of South Pacific Gyre. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2014; 64 (Pt 7): 2244–2249. DOI: 10.1099/ijs.0.062265-0.
22. Tan K., Conway S.P., Brownlee K.G. et al. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 101–104.
23. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données. 2013. <http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre-2013.pdf>
24. Vu-Thien H., Moissenet D., Valcin M. et al. Molecular epidemiology of *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* in a cystic fibrosis center. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15 (11): 876–879.
25. Amoureux L., Bador J., Siebor E. et al. Epidemiology and resistance of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: first French data. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12: 170–176.
26. Magni A., Trancassini M., Varesi P. et al. *Achromobacter xylosoxidans* genomic characterization and correlation of randomly amplified polymorphic DNA profiles with relevant clinical features [corrected] of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (4):1035–1039. DOI: 10.1128/JCM.02060-09.
27. Trancassini M., Iebba V., Citerà N. et al. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 138. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00138. eCollection 2014.
28. Lambiase A., Catania M.R., Del P.M. et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (8): 973–980.
29. Wang M., Ridderberg W., Hansen C.R. et al. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12: 638–643. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.04.013.
30. Steinkamp G., Wiedemann B., Rietschel E. et al. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (1): 41–48.
31. Barrado L., Brañas P., Orellana M.Á. et al. Molecular characterization of *Achromobacter* isolates from cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients in Madrid, Spain. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51: 1927–1930. DOI: 10.1128/JCM.00494-13.
32. Kanellopoulou M., Pournaras S., Iglezos H. et al. Persistent colonization of nine cystic fibrosis patients with an *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* clone. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 23 (4): 336–339.
33. de Baets F., Schelstraete P., van Daele S. et al. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6(1): 75–78.
34. Traglia G., Papalia M., Almuzara M. et al. Presence of OXA-type enzymes in *Achromobacter* *insuavis* and *A. dolens*. *Curr. Microbiol.* 2014; 69 (4): 501–506. DOI: 10.1007/s00284-014-0611-y.
35. Pereira R.H., Carvalho-Assef A.P., Albano R.M. et al. *Achromobacter xylosoxidans*: characterization of strains in Brazilian cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (10): 3649–3651. DOI: 10.1128/JCM.05283-11.
36. Dupont C., Michon A.L., Jumas-Bilak E. et al. Intrapatient diversity of *Achromobacter* spp. involved in chronic colonization of Cystic Fibrosis airways. *Infect. Genet. Evol.* 2015; 32: 214–223. doi: 10.1016/j.meegid.2015.03.012
37. Papalia M., Almuzara M., Cejas D. et al. OXA-258 from *Achromobacter ruhlandii*: a species-specific marker. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51 (5): 1602–1605. DOI: 10.1128/JCM.03043-12.
38. Ridderberg W., Bendstrup K.E., Olesen H.V. et al. Marked increase in incidence of *Achromobacter xylosoxidans* infections caused by sporadic acquisition from the environment. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10: 466–469.
39. Ridderberg W., Wang M., Nørskov-Lauritsen N. Multilocus sequence analysis of isolates of *Achromobacter* from patients with cystic fibrosis reveals infecting species other than *Achromobacter xylosoxidans*. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (8): 2688–2894. DOI: 10.1128/JCM.00728-12.
40. Green H., Jones A.M. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (2): 225–235. DOI: 10.1055/s-0035-1546752.
41. Lobo L.J., Tulu Z., Aris R.M., Noone P.G. Pan-resistant *Achromobacter xylosoxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia* infection in cystic fibrosis does not reduce survival after lung transplantation. *Transplantation.* 2015, Apr. 8. [Epub ahead of print].
42. Lévesque R., Letarte R., Pechère J.C. Comparative study of the beta-lactamase activity found in *Achromobacter*. *Can. J. Microbiol.* 1983; 29: 819–826.
43. Doi Y., Poirer L., Paterson D.L., Nordmann P. Characterization of a naturally occurring class D beta-lactamase from *Achromobacter xylosoxidans*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2008; 52 (6): 1952–1956.
44. Воронина О.Л., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. и др. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cenocepacia* complex, выделенных от больных в стационарах

- Российской Федерации. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2013; 2: 20–30.
45. Воронина О.Л., Кунда М.С., Аксенова Е.И. и др. Экспресс диагностика микроорганизмов, поражающих дыхательные пути больных муковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 11: 53–58.
 46. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N. et al. The variability of the order Burkholderiales representatives in the Healthcare Units. *BioMed. Res. Int.* 2015; 2015: 680210. DOI:10.1155/2015/68021.
 47. Методические указания МУК 4.2.1890-04 "Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.04).
 48. The Main Site EUCAST. <http://www.eucast.org/>
 49. Delgado S., Arroyo R., Jiménez E. et al. Staphylococcus epidermidis strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 82. DOI: 10.1186/1471-2180-9-82.
 50. Spilker T., Baldwin A., Bumford A. et al. Expanded multilocus sequence typing for Burkholderia species. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (8): 2607–2610. DOI: 10.1128/JCM.00770-09.
 51. Turton J.F., Mustafa N., Shah J. et al. Identification of Achromobacter xylosoxidans by detection of the bla(OXA-114-like) gene intrinsic in this species. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 70 (3): 408–411. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.02.007.
 52. The Main Site CBMAR: Comprehensive Beta-lactamase Molecular Annotation Resource, University of Delhi South Campus, New Delhi, India. <http://14.139.227.92/mkumar/lactamasedb/>
 53. The Main Site EMBL-EBI, European Bioinformatics Institute. <http://www.ebi.ac.uk>
 54. The Main Site PubMLST of the Faculty of Zoology, Oxford University, Great Britain, Achromobacter MLST Databases. <http://pubmlst.org/achromobacter/>
 55. Amoureux L., Bador J., Fardeheb S. et al. Detection of Achromobacter xylosoxidans in hospital, domestic, and outdoor environmental samples and comparison with human clinical isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013; 79 (23): 7142–7149. DOI: 10.1128/AEM.02293-13.
 56. Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н. и др. Закономерности селекции полигостальных убиквитарных микроорганизмов на примере представителей трех таксонов. *Молекулярная биология*. 2015; 49 (3): 430–441, DOI: 10.7868/S00026898415030179.
 5. Kersters K., De Ley J. Genus Alcaligenes Castellani and Chalmers. 1919; 936: 365. In: Krieg N.R., Holt V., eds. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Baltimore / London: *Williams & Wilkins Co*; 1984. Vol. 1.
 6. Davis D.H., Doudoroff M., Stanier R.Y., Mandel M. Proposal to reject the genus Hydrogenomonas. Taxonomic implications. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1969; 19: 375–390.
 7. Aragno M., Schlegel H.G. Alcaligenes ruhlandii (Packer and Vishniac) comb. nov., a peritrichous hydrogen bacterium previously assigned to Pseudomonas. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1977; 27: 279–281.
 8. Yabuuchi E., Kawamura Y., Kosako Y., Ezaki T. Emendation of genus Achromobacter and Achromobacter xylosoxidans (Yabuuchi and Yano) and proposal of Achromobacter ruhlandii (Packer and Vishniac) comb. nov., Achromobacter piechaudii (Kiredjian et al.) comb. nov., and Achromobacter xylosoxidans subsp. denitrificans (Rüger and Tan) comb. nov. *Microbiol. Immunol.* 1998; 42 (6): 429–438.
 9. Gomila M., Tvrzova L., Teshim A. et al. Achromobacter marplatensis sp. nov., isolated from a pentachlorophenol-contaminated soil. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2011; 61: 2231–2237.
 10. Vandamme P., Moore E.R., Cnockaert M. et al. Classification of Achromobacter genogroups 2, 5, 7 and 14 as Achromobacter insuavis sp. nov., Achromobacter aegrifaciens sp. nov., Achromobacter anxifer sp. nov. and Achromobacter dolens sp. nov., respectively. *Syst. Appl. Microbiol.* 2013; 36 (7): 474–482. DOI: 10.1016/j.syapm.2013.06.005.
 11. Vandamme P., Moore E.R., Cnockaert M. et al. Achromobacter animicus sp. nov., Achromobacter mucicolens sp. nov., Achromobacter pulmonis sp. nov. and Achromobacter spiritinus sp. nov., from human clinical samples. *Syst. Appl. Microbiol.* 2013; 36: 1–10. DOI: 10.1016/j.syapm.2012.10.003.
 12. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Site founded by: Euzéby J.P., <http://www.bacterio.net/achromobacter.html>
 13. Peltroche-Llacsahuanga H., Haase G., Kentrup H. Persistent airway colonization with Alcaligenes xylosoxidans in two brothers with cystic fibrosis [letter]. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1998; 17: 132–134.
 14. Klinger J.D., Thomassen M.J. Occurrence and antimicrobial susceptibility of gram-negative nonfermentative bacilli in cystic fibrosis patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1985; 3: 149–158. DOI:10.1016/0732-8893(85)90025-2.
 15. Patient Registry. Annual Data Report to the Center Directors. 2013. *Cystic Fibrosis Foundation*. Bethesda, Maryland. 2013. www.cff.org.
 16. Dunne W.M. Jr, Maisch S. Epidemiological investigation of infections due to Alcaligenes species in children and patients with cystic fibrosis: use of repetitive-element-sequence polymerase chain reaction. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20: 836–841.
 17. Krzewinski J.W., Nguyen C.D., Foster J.M., Burns J.L. Use of random amplified polymorphic DNA PCR to examine epidemiology of Stenotrophomonas maltophilia and Achromobacter (Alcaligenes) xylosoxidans from patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39 (10): 3597–3602.
 18. Spilker T., Vandamme P., Lipuma J.J. A multilocus sequence typing scheme implies population structure and reveals several putative novel achromobacter species. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 3010–3015.
 19. Spilker T., Vandamme P., Lipuma J.J. Identification and distribution of Achromobacter species in cystic fibrosis.

Поступила 01.07.15

УДК 616.24-002.28-02:[616.2:579.81]

References

1. Woolhouse M.E. Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends Microbiol.* 2002; 10 (10, Suppl.): S3–S7.
2. Mahenthiralingam E. Emerging cystic fibrosis pathogens and the microbiome. *Paediatr. Respir. Rev.* 2014; 15 (Suppl. 1): 13–15. DOI: 10.1016/j.prrv.2014.04.006.
3. Yabuuchi E., Ohya A. Achromobacter xylosoxidans n. sp. from human ear discharge. *Jpn. J. Microbiol.* 1971; 15: 477–481.
4. Yabuuchi E., Yano I. Achromobacter gen. nov. and Achromobacter xylosoxidans (ex Yabuuchi and Ohya 1971) norn. rev. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1981; 31 (4): 477–478.

- J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (3): 298–301. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.10.002.
20. The Main Site PubMLST of the Faculty of Zoology. Great Britain, Oxford: Oxford of University. <http://pubmlst.org/>
21. Zhang Z., Fan X., Gao X., Zhang X.H. *Achromobacter sediminum* sp. nov., isolated from deep subseafloor sediment of South Pacific Gyre. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2014; 64 (Pt 7): 2244–2249. DOI: 10.1099/ijs.0.062265-0.
22. Tan K., Conway S.P., Brownlee K.G. et al. *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (2): 101–104.
23. Registre français de la mucoviscidose – Bilan des données. 2013. <http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre-2013.pdf>
24. Vu-Thien H., Moissenet D., Valcin M. et al. Molecular epidemiology of *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* in a cystic fibrosis center. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1996; 15 (11): 876–879.
25. Amoureux L., Bador J., Siebor E. et al. Epidemiology and resistance of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: first French data. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12: 170–176.
26. Magni A., Trancassini M., Varesi P. et al. *Achromobacter xylosoxidans* genomic characterization and correlation of randomly amplified polymorphic DNA profiles with relevant clinical features [corrected] of cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (4):1035–1039. DOI: 10.1128/JCM.02060-09.
27. Trancassini M., Iebba V., Citerà N. et al. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* in an Italian Cystic fibrosis center: genome variability, biofilm production, antibiotic resistance, and motility in isolated strains. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 138. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00138. eCollection 2014.
28. Lambiase A., Catania M.R., Del P.M. et al. *Achromobacter xylosoxidans* respiratory tract infection in cystic fibrosis patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 30 (8): 973–980.
29. Wang M., Ridderberg W., Hansen C.R. et al. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12: 638–643. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.04.013.
30. Steinkamp G., Wiedemann B., Rietschel E. et al. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (1): 41–48.
31. Barrado L., Brañas P., Orellana M.Á. et al. Molecular characterization of *Achromobacter* isolates from cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients in Madrid, Spain. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51: 1927–1930. DOI: 10.1128/JCM.00494-13.
32. Kanellopoulou M., Pournaras S., Iglezos H. et al. Persistent colonization of nine cystic fibrosis patients with an *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* clone. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 23 (4): 336–339.
33. de Baets F., Schelstraete P., van Daele S. et al. *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: prevalence and clinical relevance. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6(1): 75–78.
34. Traglia G., Papalia M., Almuzara M. et al. Presence of OXA-type enzymes in *Achromobacter* *insuavis* and *A. dolens*. *Curr. Microbiol.* 2014; 69 (4): 501–506. DOI: 10.1007/s00284-014-0611-y.
35. Pereira R.H., Carvalho-Assef A.P., Albano R.M. et al. *Achromobacter xylosoxidans*: characterization of strains in Brazilian cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49 (10): 3649–3651. DOI: 10.1128/JCM.05283-11.
36. Dupont C., Michon A.L., Jumas-Bilak E. et al. Inpatient diversity of *Achromobacter* spp. involved in chronic colonization of Cystic Fibrosis airways. *Infect. Genet. Evol.* 2015; 32: 214–223. doi: 10.1016/j.meegid.2015.03.012
37. Papalia M., Almuzara M., Cejas D. et al. OXA-258 from *Achromobacter ruhlandii*: a species-specific marker. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51 (5): 1602–1605. DOI: 10.1128/JCM.03043-12.
38. Ridderberg W., Bendstrup K.E., Olesen H.V. et al. Marked increase in incidence of *Achromobacter xylosoxidans* infections caused by sporadic acquisition from the environment. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10: 466–469.
39. Ridderberg W., Wang M., Nørskov-Lauritsen N. Multilocus sequence analysis of isolates of *Achromobacter* from patients with cystic fibrosis reveals infecting species other than *Achromobacter xylosoxidans*. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (8): 2688–2894. DOI: 10.1128/JCM.00728-12.
40. Green H., Jones A.M. The microbiome and emerging pathogens in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36 (2): 225–235. DOI: 10.1055/s-0035-1546752.
41. Lobo L.J., Tulu Z., Aris R.M., Noone P.G. Pan-resistant *Achromobacter xylosoxidans* and *Stenotrophomonas maltophilia* infection in cystic fibrosis does not reduce survival after lung transplantation. *Transplantation.* 2015, Apr. 8. [Epub ahead of print].
42. Lévesque R., Letarte R., Pechère J.C. Comparative study of the beta-lactamase activity found in *Achromobacter*. *Can. J. Microbiol.* 1983; 29: 819–826.
43. Doi Y., Poirel L., Paterson D.L., Nordmann P. Characterization of a naturally occurring class D beta-lactamase from *Achromobacter xylosoxidans*. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2008; 52 (6): 1952–1956.
44. Voronina O.L., Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A. et al. Characterization of *Burkholderia cepacia* complex strains genotypes isolated from hospitalized patients at the Russian Federation. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2013; 28 (2): 64–73 (in Russian).
45. Voronina O.L., Kunda M.S., Aksenova E.I. et al. Instant diagnosis of microorganisms affecting the airways in cystic fibrosis patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; 11: 53–58 (in Russian)
46. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N. et al. The variability of the order *Burkholderiales* representatives in the Healthcare Units. *BioMed. Res. Int.* 2015; 2015: 680210. DOI:10.1155/2015/68021.
47. Operations manual MUK 4.2.1890-04 'Determination of microorganisms sensitivity to antibacterials' (Approved by the Chief Hygienist of Russian Federation on the 4th, Mar, 2004) (in Russian)
48. The Main Site EUCAST. <http://www.eucast.org/>
49. Delgado S., Arroyo R., Jiménez E. et al. *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from breast milk of women suffering infectious mastitis: potential virulence traits and resistance to antibiotics. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 82. DOI: 10.1186/1471-2180-9-82.
50. Spilker T., Baldwin A., Bumford A. et al. Expanded multilocus sequence typing for *Burkholderia* species. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (8): 2607–2610. DOI: 10.1128/JCM.00770-09.
51. Turton J.F., Mustafa N., Shah J. et al. Identification of *Achromobacter xylosoxidans* by detection of the bla(OXA-114-like) gene intrinsic in this species. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 70 (3): 408–411. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.02.007.
52. The Main Site CBMAR: Comprehensive Beta-lactamase Molecular Annotation Resource, University of Delhi South Campus, New Delhi, India. <http://14.139.227.92/mkumar/lactamasedb/>

53. The Main Site EMBL-EBI, European Bioinformatics Institute. <http://www.ebi.ac.uk>
54. The Main Site PubMLST of the Faculty of Zoology, Oxford University, Great Britain, Achromobacter MLST Databases. <http://pubmlst.org/achromobacter/>
55. Amoureux L., Bador J., Fardeheb S. et al. Detection of Achromobacter xylosoxidans in hospital, domestic, and outdoor environmental samples and comparison with human clinical isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2013; 79 (23): 7142–7149. DOI: 10.1128/AEM.02293-13.
56. Voronina O.L., Kunda M.S., Ryzhova N.N. et al. Selection patterns of the ubiquitous polyhostal microorganisms through representatives of three taxa. *Molekulyarnaya biologiya.* 2015; 49 (3): 380–390. DOI: 10.1134/S0026893315030176 (in Russian).

Received July 1, 2015

UDC 616.24-002.28-02:[616.2:579.81]

Информация об авторах

Воронина Ольга Львовна – к. б. н., ведущий научный сотрудник, доцент, зав. лабораторией анализа геномов ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-37-60; e-mail: olv550@gmail.com

Кунда Марина Сергеевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории анализа геномов ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-37-60; e-mail: markunda99@gmail.com

Рыжова Наталья Николаевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории анализа геномов ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-37-60; e-mail: rynatalia@yandex.ru

Аксенова Екатерина Ивановна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории анализа геномов ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-37-60; e-mail: aksenova16@gmail.com

Семенов Андрей Николаевич – лаборант-исследователь лаборатории анализа геномов ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-37-60; e-mail: semenov_an91@mail.ru

Лазарева Анна Валерьевна – к. м. н., зав. лабораторией микробиологии ФГБНУ "Научный центр здоровья детей" Минздрава России; тел.: (499) 134-30-83; e-mail: lazarevaav@nczd.ru

Семькин Сергей Юрьевич – к. м. н., зав. педиатрическим отделением ФГБУ "Российская детская клиническая больница" Минздрава России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., зав. лабораторией муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Симонова Ольга Игоревна – д. м. н., зав. отделением пульмонологии и аллергологии ФГБНУ "Научный центр здоровья детей"; тел.: (499) 134-30-83; e-mail: oisimonova@mail.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-74-15; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Лунин Владимир Глебович – д. б. н., зав. лабораторией биологически активных наноструктур ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного акаде-

мика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-37-60; e-mail: lunin1955@gmail.com

Баранов Александр Александрович – д. м. н., академик РАН, директор ФГБНУ "Научный центр здоровья детей" Минздрава России; тел.: (499) 134-30-83; e-mail: info@nczd.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Гинцбург Александр Леонидович – д. б. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-30-01; e-mail: info@gamaleya.org

Authors information

Voronina Ol'ga L'vovna, PhD in Biology, Chief Scientist, Assistant Professor, Head of Laboratory of Analysis of Genomes, N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-37-60; e-mail: olv550@gmail.com

Kunda Marina Sergeevna, PhD in Biology, Senior Researcher at Laboratory of Analysis of Genomes, N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-37-60; e-mail: markunda99@gmail.com

Ryzhova Natal'ya Nikolaevna, PhD in Biology, Senior Researcher at Laboratory of Analysis of Genomes, N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-37-60; e-mail: rynatalia@yandex.ru

Aksenova Ekaterina Ivanovna, PhD in Biology, Senior Researcher at Laboratory of Analysis of Genomes, N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-37-60; e-mail: aksenova16@gmail.com

Semenov Andrey Nikolaevich, Research Technician at Laboratory of Analysis of Genomes, N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-37-60; e-mail: semenov_an91@mail.ru

Lazareva Anna Valer'evna, PhD, Head of Laboratory of Microbiology, Federal Research Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-30-83; e-mail: lazarevaav@nczd.ru

Semykin Sergey Yur'evich, PhD, Head of Pediatric Department at Federal Research Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: dr.semykin@mail.ru

Amelina Elena L'vovna, PhD, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Simonova Ol'ga Igorevna, MD, Head of Department of Pulmonology and Allergology at Federal Research Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-30-83; e-mail: oisimonova@mail.ru

Krasovskiy Stanislav Aleksandrovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-74-15; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Lunin Vladimir Glebovich, PhD in Biology, Head of Laboratory of Biologically Active Nanostructures at N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-37-60; e-mail: lunin1955@gmail.com

Baranov Aleksandr Aleksandrovich, MD, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Research Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-30-83; e-mail: info@nczd.ru

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; President of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Gintsburg Aleksandr Leonidovich, Doctor of Biology, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of N.F.Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 193-30-01; e-mail: info@gamaleya.org



МОНТЕЛУКАСТ
4 мг, 5 мг, 10 мг

ОДНА ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

НА ОДНОМ ДЫХАНИИ



Повышает эффективность базисной терапии
бронхиальной астмы¹



Альтернатива низким дозам ИГКС¹



Удобство применения без техники ингаляции²

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2013 г.

2. Инструкция по применению препарата Синглон®.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Международные клинические рекомендации для практических врачей по диагностике и лечению облитерирующего бронхиолита

По материалам: Meyer K.C., Raghu G., Verleden G.M. et al. An international ISHLT / ATS / ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1479–1503. DOI: 10.1183 / 09031936.00107514.

Резюме

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) — серьезное осложнение трансплантации легких, при котором сокращается выживаемость больных. Международным обществом по трансплантации легких и сердца, Американским торакальным и Европейским респираторным обществами созданы Международный комитет экспертов для разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов с СОБ. В этих Рекомендациях дано определение СОБ, описаны факторы риска, диагностика, ведение больных и профилактика СОБ. Для разработки Рекомендаций собрана доказательная информация по СОБ с 1980 г. до марта 2013 г. Комитетом экспертов обсуждались доступные научные доказательства. Оценка Рекомендаций проводилась по системе GRADE. Термин СОБ относится к поздней дисфункции трансплантата с неуклонным снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, необъяснимое другими причинами. В данных Рекомендациях обсуждаются вопросы использования системных глюкокортикостероидов, циклоспорина, такролимуса, азитромицина и ретрансплантации у больных с предполагаемым и подтвержденным СОБ. В случае диагноза СОБ требуется тщательное исключение других посттрансплантационных осложнений с поздней дисфункцией трансплантата. Выявлено несколько факторов риска, тесно связанных с развитием СОБ. В настоящее время отсутствует лечение, при помощи которого можно бы предотвратить или существенно повлиять на СОБ. Для поиска оптимальных методов лечения и эффективных мер профилактики необходимы хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования, в которых прослеживались бы все значимые для пациента показатели.

Ключевые слова: синдром облитерирующего бронхиолита, трансплантация легких, поздняя дисфункция трансплантата, клинические рекомендации, факторы риска, лечение.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-403-424

International practical guidelines on diagnosis, prevention and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome

Summary

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is a serious complication of lung transplantation that decreases the patients' survival. The International Society for Heart and Lung Transplantation, American Thoracic Society, and European Respiratory Society developed the current recommendations for better definition of BOS, describing risk factors for developing BOS, diagnosis, management and prevention of BOS. The recommendations were based on the evidenced data published from 1980 through to March, 2013 and were evaluated according to the GRADE system. The committee discussed the use of systemic corticosteroids, cyclosporine, tacrolimus, azithromycin and re-transplantation in patients with BOS. The diagnosis of BOS should be made after exclusion of other post-transplant complications that can cause persistent lung function decline. Currently, there is no therapy able to improve significantly or to prevent BOS development. Further randomised controlled trials are needed to search optimal therapies and preventive measures for BOS.

Key words: bronchiolitis obliterans syndrome, lung transplantation, late allograft dysfunction, clinical recommendations, risk factors, treatment.

У многих больных, перенесших трансплантацию легких, в отдаленном периоде развивается дисфункция трансплантата, которая традиционно называется синдромом облитерирующего бронхиолита (СОБ). Считается, что причинами его являются воспаление, деструкция и фиброз мелких дыхательных путей в трансплантированном легком, при которых развивается облитерирующий бронхиолит (ОБ). Диагностика ОБ без хирургической биопсии легкого крайне трудна, поэтому суррогатным маркером, используемым для выявления больных со значительным неуклонным снижением легочной функции через 3 мес. после трансплантации и позднее является объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Однако известно, что помимо ОБ существенное снижение легочной функции в поздние сроки после трансплантации могут вызвать и другие многочисленные факторы, которые должны быть тщательно

исключены при диагностике СОБ. В целом лечение СОБ малоэффективно, но при этом стабилизируется состояние больного, а в некоторых случаях возможно значительное улучшение ОФВ₁ на фоне терапии.

При подробном обзоре литературы по трансплантации легких и СОБ Комитетом экспертов сделаны некоторые выводы (табл. 1); кроме того, использован систематический подход при формулировке специфических доказательных рекомендаций по профилактике и ведению СОБ (табл. 2). Таблицы доказательств приведены в дополнительных онлайн-материалах (<http://erj.ersjournals.com/content/44/6/1479/suppl/DC2>). Данные клинические рекомендации помогут понять современный подход к оценке и ведению больных, перенесших трансплантацию легких с поздней дисфункцией трансплантата, а также послужат поводом для дальнейших исследований с целью получения более высококачественных доказательств.

Таблица 1
Заключение Международного комитета экспертов для разработки клинических рекомендаций
по ведению пациентов с СОБ
Table 1
Conclusions of International Society for Heart and Lung Transplantation

Термины "СОБ" и "хроническая дисфункция трансплантата" не являются взаимозаменяемыми или синонимичными. С их помощью описаны сходные клинические синдромы, но при хронической дисфункции трансплантата требуется более точное определение, которое пока не разработано
Термин "СОБ" должен использоваться для обозначения поздней дисфункции трансплантата с неуклонным снижением ОФВ ₁ , которая обычно сопровождается развитием бронхиальной обструкции, не имеющей других причин
Прогноз заболевания определяется временем развития СОБ и его последующим течением, однако патофизиологические механизмы при этом могут быть разные
Подробное описание фенотипов СОБ, коррелирующее с прогнозом и ответом на лечение, может углубить знания о естественном течении СОБ и способствовать разработке новых целенаправленных методов лечения
Факторы риска, связанные с СОБ:
• ПДТ • ОКО, начиная с минимальной степени AI • ЛБ или ОКО степени В • антитело-ассоциированное отторжение • ГЭР, кислотный и некислотный • пневмонит, вызванный цитомегаловирусом • клинически значимая внебольничная респираторная вирусная инфекция • легочная инфекция или колонизация <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • колонизация <i>Aspergillus</i> или грибковая пневмония • аутосенсibilизация к коллагену V • повышение числа нейтрофилов в цитогамме БАС
Как правило, подозрение на СОБ возникает на ранних стадиях, если у реципиентов после билатеральной или односторонней трансплантации легких снижаются ОФВ ₁ ($\leq 90\%$ $\%_{\text{исх.}}$) (стадия 0-р СОБ) и / или СОС ₂₅₋₇₅ ($\leq 75\%$ $\%_{\text{исх.}}$)
В большинстве трансплантационных центров реципиенты легочных трансплантатов наблюдаются длительное время даже при отсутствии клинической симптоматики. При этом проводятся клиническое обследование, спирометрия (как в клинике, так в домашних условиях), при необходимости – другие методы мониторингирования состояния трансплантата (фибробронхоскопия). Такое наблюдение обычно продолжается в первые 6–12 мес. после трансплантации
При снижении легочной функции у клинически стабильных реципиентов легочного трансплантата проводится тщательное обследование для установления вероятной причины такого снижения
При диагностике СОБ обычная рентгенография легких, как в переднезадней, так и в боковой проекциях, недостаточно чувствительна и специфична
В случае появления воздушных ловушек при экспираторном сканировании и / или мозаичном снижении воздушности легочной ткани при КТ легких подтверждается наличие СОБ, но данные методы недостаточно чувствительны и специфичны
При использовании визуализационных диагностических методов исключаются другие причины снижения функции трансплантата
Плановая бронхоскопия в рамках наблюдения реципиента позволяет безопасно оценить состояние легочного трансплантата, хотя ее влияние на выживаемость реципиентов и предотвращение развития СОБ не доказано. В большинстве трансплантационных центров плановая бронхоскопия входит в стандартные программы наблюдения реципиентов и позволяет выявить раннюю латентную дисфункцию легочного трансплантата и /или латентную инфекцию
Несмотря на низкую чувствительность бронхоскопии в диагностике СОБ, этот метод нередко используется для оценки состояния легочного трансплантата при развитии его клинически значимой дисфункции
Нейтрофилез БАС означает вероятное развитие и риск прогрессирования СОБ в легочном трансплантате, связанные с инфекцией, которая и становится причиной нейтрофилеза, хотя инфекция и ОБ / СОБ могут существовать параллельно в одном и том же трансплантате
При появлении донор-специфических антител предполагается развитие антитело-ассоциированного отторжения, если сопровождается поздним снижением функции трансплантата
Для реципиентов легочных трансплантатов, у которых развился СОБ с подтверждением инфицирования трансплантата, всегда принимаются активные меры для контроля и эрадикации инфекции
В настоящее время отсутствуют четкие подтверждения преимуществ какого-либо одного или комбинации иммуносупрессивных лекарственных препаратов разных классов для профилактики СОБ
В одноцентровых исследованиях показано, что состояние пациентов с СОБ улучшается в случае применения редко используемых в клинической практике иммуносупрессивных препаратов (сиролимус, алемтузумаб, антитимоцитарный глобулин)
В некоторых учреждениях у отдельных больных с прогрессирующим СОБ используются экстракорпоральный фотоферез и тотальное облучение лимфоидной ткани

Примечание: ОКО – острое клеточное отторжение; БАС – бронхоальвеолярный смыв; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость форсированного выдоха, вычисленная в интервале измерения 25–75 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); КТ – компьютерная томография; ПДТ – первичная дисфункция трансплантата; ЛБ – лимфоцитарный бронхолиит; ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс.

Целью данного документа является пересмотр определения СОБ, обсуждение факторов риска и разработка рекомендаций по ведению пациентов с предполагаемым или подтвержденным СОБ. Данные рекомендации предназначены для взрослых и детских пульмонологов, участвующих в ведении больных,

перенесших трансплантацию легких. Кроме того, эти рекомендации могут быть полезными для врачей других специальностей.

ОБ впервые описан у больного, перенесшего трансплантацию сердца и легких (1984) [1], и сегодня является основной причиной дисфункции легоч-

ного трансплантата [2–5]. Посттрансплантационный ОБ характеризуется прогрессирующей облитерацией мелких дыхательных путей (рис. 1), что обычно сопровождается неуклонным снижением спирометрических показателей легочной функции с обструктивным типом нарушения легочной вентилиции при отсутствии изменений на рентгенограмме легких [4]. Однако ОБ трудно диагностируется при трансбронхиальной биопсии (ТББ) легочной ткани и не всегда подтверждается с помощью неинвазивных диагностических методик [6–10]. В ранее

опубликованном консенсусе неуклонное снижение $ОФВ_1 \leq 80 \%_{исх.}$ посттрансплантационного $ОФВ_1$ в течение как минимум 3 нед. при отсутствии других причин расценивалось как суррогатный маркер вероятного СОБ [4, 5].

В классификации СОБ (1993) [4], используемой как в клинической практике, так и в научных исследованиях, подразумевается несколько стадий заболевания в зависимости от тяжести нарушения легочной функции. Данная классификация была переработана в 2002 г. (табл. 3) [5]. За исходные значе-

Таблица 2
Рекомендации Международного комитета экспертов для разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов с СОБ

Table 2
Recommendations of International Society for Heart and Lung Transplantation

Рекомендация	Значение рекомендации	Примечание
Для пациентов, перенесших трансплантацию легких с ОКО выше минимальной степени (стадия $\geq$ IIA) или ЛБ, диагностированным по трансбронхиальным биоптатам легочной ткани, предлагаются режимы усиленной иммуносупрессивной терапии с курсом системных ГКС для предотвращения развития СОБ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Профилактика жизнеугрожающего осложнения трансплантации; меньшее значение – предотвращение кратковременных побочных эффектов	Стандартный курс системных ГКС, который применяется для усиленной иммуносупрессии у взрослых реципиентов, состоит из внутривенного метилпреднизолона 1 000 мг в сутки ежедневно в течение 3 дней (детям во многих случаях назначается 10–15 мг / кг в сутки)
Для реципиентов легочных трансплантатов с клинически значимым минимальным ОКО трансплантата (степень AI) в трансбронхиальных биоптатах предлагается усиленная иммуносупрессия с курсом системных ГКС для профилактики развития СОБ, если ОКО степени AI признано клинически значимым (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Профилактика жизнеугрожающего осложнения трансплантации; меньшее значение – устранение ранних побочных эффектов	ОКО степени AI считается клинически значимым, если оно сопровождается клиническими симптомами (одышкой, слабостью или вновь возникшим кашлем) либо изменениями объективных показателей (снижение $ОФВ_1$ или десатурация оксигемоглобина при ходьбе), означающими дисфункцию трансплантата. Для усиленной иммуносупрессии у взрослых реципиентов применяется стандартный курс системных ГКС, включающий 1 000 мг внутривенного метилпреднизолона в сутки ежедневно в течение 3 дней (детям во многих случаях назначается 10–15 мг / кг в сутки)
У реципиентов легочных трансплантатов со снижением $ОФВ_1$, требующим исключения СОБ, не должны использоваться высокие дозы ГКС в течение длительного времени (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Недопущение побочных эффектов неэффективного лечения	Имеется в виду длительное назначение ≥ 30 мг в сутки преднизолона или эквивалентных доз других ГКС
Для реципиентов с посттрансплантационным СОБ, развившимся на фоне длительной иммуносупрессивной терапии с использованием циклоспорина А, рекомендуется замена циклоспорина на такролимус (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Замедление скорости снижения легочной функции; меньшее значение – предотвращение нефротоксичности и гипергликемии	Замена циклоспорина А на такролимус обычно проводится путем прекращения приема циклоспорина А и начала приема такролимуса на фоне временного повышения поддерживающей дозы ГКС, пока не будет достигнута целевая концентрация такролимуса в крови. Целевая концентрация такролимуса в крови для больных в возрасте ≥ 18 лет обычно составляет 5–15 нг / мл
Для реципиентов легочных трансплантатов со снижением $ОФВ_1$, соответствующим началу СОБ, предлагается терапия азитромицином (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Предотвращение дальнейшего снижения легочной функции и вероятное снижение летальности; меньшее значение – побочные эффекты терапии	Азитромицин обычно назначается перорально 250 мг в сутки в течение 5 дней и затем по 250 мг 3 раза в неделю непрерывно как минимум в течение 3 мес. Остается неясным, как долго следует продолжать лечение азитромицином после достижения положительного результата; следует ли прекращать эту терапию при отсутствии улучшения легочной функции в течение указанного периода
Больным, перенесшим трансплантацию легких, со снижением $ОФВ_1$, соответствующим началу СОБ и подтвержденным ГЭР, рекомендуется консультация хирурга с соответствующим опытом работы для обсуждения вопроса о фундопликации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Снижение риска дальнейшего ухудшения легочной функции и, возможной летальности; меньшее значение – недопущение хирургических осложнений	Фундопликация по Ниссену изучена лучше, чем по Тупе, однако нет оснований считать один вариант более эффективным, чем другой, поэтому выбор метода остается за хирургом
Больным, перенесшим трансплантацию легких, с поздними стадиями СОБ, рефрактерного к другим методам лечения, рекомендуется консультация хирурга-трансплантолога для решения вопроса о ретрансплантации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств)	Снижение риска хирургических осложнений (в т. ч. летальности), рецидивов СОБ и потребления медицинских ресурсов	Решение вопроса о ретрансплантации принимается согласно тем же критериям, что и при первичной трансплантации

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

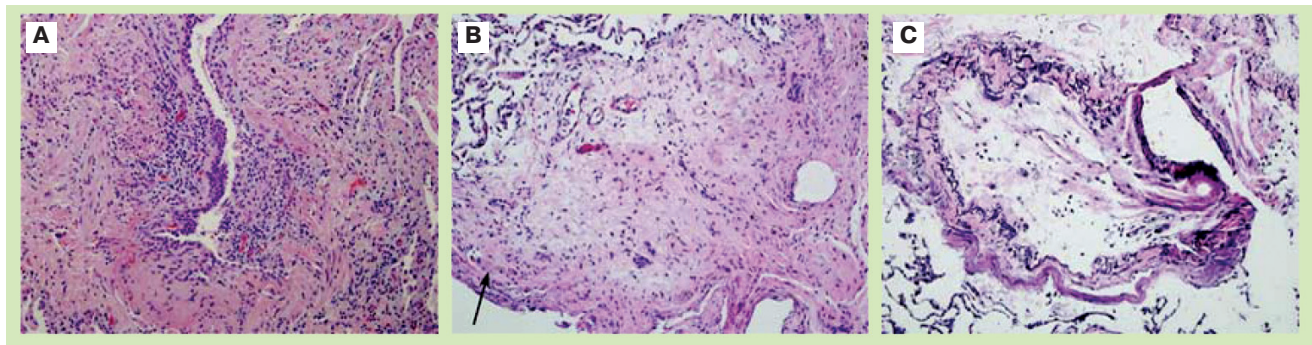


Рис. 1. А — ОБ в хирургическом биоптате легких с частичным сужением просвета бронхиолы, слабо выраженным хроническим воспалением в ее стенке и очаговым изъязвлением слизистой оболочки; В — ОБ в трансбронхиальном биоптате с полной облитерацией просвета бронхиолы. Отдельные бронхиоларные мышцы (стрелка) помогают увидеть рубцовые изменения на месте дыхательных путей (окраска гематоксилином и эозином); С — при окраске эластической ткани в более глубоком срезе той же бронхиолы, что и на рис. 1В, выявлено присутствие остаточных эластических волокон. В отличие от сопутствующей артерии на правом снимке, здесь видна только 1 эластическая пластинка в стенке бронхиолы; $\times 100$

Figure 1. A — Bronchiolitis obliterans in a surgical lung biopsy with partial luminal compromise accompanied by mild chronic inflammation in the wall and focal ulceration of the mucosa; B — Bronchiolitis obliterans on a transbronchial biopsy with complete luminal obliteration. Scant bronchiolar muscle (arrow) helps to identify the scarred structure as residual airway (haematoxylin and eosin stain); C — An elastic tissue stain from a slightly deeper section of the same bronchiole (shown in b) highlights the residual elastica present. In contrast to the accompanying artery on the right, there is only one elastic lamella in the bronchiolar wall. Original magnification: $100\times$

ния $ОФВ_1$ и $СОС_{25-75\%}$ принимается среднее значение 2 наилучших измерений каждого из этих показателей, полученных без использования бронходилататоров, как минимум через 3 нед. после трансплантации легких. Для постановки диагноза СОБ требуется ≥ 3 мес. после трансплантации легких, учитывая дифференциальную диагностику с другими острыми и / или подострыми осложнениями трансплантации и время, необходимое для установления исходного $ОФВ_1$ и его снижения при повторных измерениях с интервалом в 3 нед. [4, 5]. Кроме того, у некоторых больных удается стабилизировать снижение легочной функции, типичное для СОБ, и избежать прогрессирующего снижения функции и развития несостоятельности трансплантата. Пороговое значение снижения $ОФВ_1 \leq 80\%$ от лучшего посттрансплантационного значения может быть недостаточно чувствительным при раннем ОБ, поэтому в классификацию (2002) добавлена стадия 0-р СОБ: снижение $ОФВ_1$ на $\geq 10\%$, но $< 20\%$ и / или снижение максимальной объемной скорости на уровнях 25 и 75 % ФЖЕЛ на $\geq 25\%$, что соответствует понятию "вероятный СОБ" [5].

СОБ развивается у $\geq 50\%$ реципиентов, проживших > 5 лет после трансплантации, и становится причиной большинства случаев несостоятельности трансплантата. СОБ является также ведущей причиной смерти реципиентов, проживших > 1 года после трансплантации [2, 3], и на основании многочисленных наблюдений повсеместно воспринимается как физиологический суррогатный маркер разнообразных иммуноопосредованных феноменов: СОБ нередко сопровождается ОКО [11], более выраженной несовместимостью по системе HLA (человеческого лейкоцитарного антигена) [12]); накапливается объем информации об активации аутоиммунных механизмов при СОБ [13]. Состояния, аналогичные СОБ, встречаются после аллогенной трансплантации костного мозга и стволовых клеток, а также у больных с системными заболеваниями соедини-

тельной ткани, в основе которых также лежат аллоиммунные или аутоиммунные нарушения соответственно. Таким образом, СОБ часто приравнивается к синдрому хронического отторжения. Однако различные терапевтические вмешательства, включая интенсивную иммуносупрессию, оказывают незначительное влияние на прогрессирующую несостоятельность трансплантата при СОБ. Кроме того, в патогенезе СОБ доказано или предполагается участие многих неиммунных механизмов, к которым отно-

Таблица 3
Стадии (степени) СОБ*
Table 3
Grading (staging) of BOS*

Стадия СОБ	Показатель спирометрии, % _{исх.} **	
	Классификация (1993)	Классификация (2002)
0	$ОФВ_1 \geq 80$	$ОФВ_1 > 90$ $СОС_{25-75} > 75$
0-р***	Не включен	$ОФВ_1 - 81-90$ $СОС_{25-75} \leq 75$
I	$ОФВ_1 - 66-80$	$ОФВ_1 - 66-80$
II	$ОФВ_1 - 51-65$	$ОФВ_1 - 51-65$
III	$ОФВ_1 \leq 50$	$ОФВ_1 \leq 50$

Примечание: * – следует исключить другие причины снижения легочной функции (например, ОКО, инфекция, патология собственного легкого после односторонней трансплантации, избыточный набор массы тела реципиентом, дисфункция анастомоза или дыхательных мышц, плевральный выпот, технические проблемы, такие как ошибка измерения, связанная с неисправностью прибора); ** – за исходное значение принимается среднее из 2 лучших $ОФВ_1$ или $СОС_{25-75\%}$, измеренных с интервалом ≥ 3 нед. после стабилизации функционального состояния в посттрансплантационном периоде; *** – в стадии 0-р "р" означает раннюю стадию вероятного (probable) СОБ и используется для обозначения снижения $ОФВ_1$ на 10–20 %_{исх.}, наиболее вероятно вызванное СОБ, но не достигшее критериев I стадии.
Notes: * – other causes of lung function decline must be excluded (e.g. acute rejection, infection, native lung problems for single lung recipients, excessive recipient weight gain, anastomotic dysfunction, respiratory muscle dysfunction, effusion, or technical problems such as erroneous measurements due to device dysfunction); ** – baseline is defined as the average of the two best FEV₁ (or FEF_{25-75%}) values (≥ 3 weeks apart) following functional recovery and stabilisation post-lung transplantation; *** – in Grade (stage) 0-p the "p" denotes "probable" early BOS and is used to indicate 10–20 % decline in baseline FEV₁ that is likely due to an early stage of BOS that does not meet criteria for BOS Grade I.

сятся поражение дыхательных путей за счет ПДТ, ГЭР, различных инфекций, а также ишемия дыхательных путей, вызванная механическим повреждением бронхиальных сосудов во время операции [14–16]. Эти неиммунные факторы могут вызывать повреждение тканей и воспаление, при воздействии которых, в свою очередь, провоцируется и усиливается аллоиммунный ответ организма реципиента. В случае подтвержденного СОБ наблюдаются различные признаки воспаления, алло- и аутоиммунные реакции, пролиферация фиброзной ткани с облитерацией

дыхательных путей, при этом ремоделируются дыхательные пути трансплантата и снижаются его функции [14–16]. ОБ может быть финальным событием при различных формах поражения трансплантата.

В связи с тем, что в определение СОБ включено неуклонное снижение легочной функции, снижение ОФВ₁ в посттрансплантационном периоде может быть ошибочно расценено как проявление этого синдрома. В настоящее время известно, что после трансплантации легких могут возникать и другие варианты патологии (табл. 4). Некоторые из них

Таблица 4
Дифференциальный диагноз снижения легочной функции в позднем посттрансплантационном периоде
Table 4
Differential diagnosis of delayed post-transplant lung function decline

СОБ
Воспалительные процессы, не связанные с СОБ:
• ОКО
• ЛБ
• антитело-ассоциированное отторжение (гуморальное, сосудистое)
Рестриктивный посттрансплантационный синдром
Воспалительные осложнения легочной трансплантации:
• плевропаренхиматозное воспаление:
- ОБ с организующейся пневмонией
- фибриноидная и организующаяся пневмония
• хроническое воспаление в дыхательных путях:
- в крупных дыхательных путях (бронхоэктазы, которые могут быть также проявлением ОБ / СОБ, бронхомаляция)
- в бронхиолах (фолликулярный или экссудативный бронхолит)
• хроническое воспаление плевры
• хроническое сосудистое отторжение
Инфекция
Хирургическое удаление легочной ткани
Механические нарушения
• дисфункция дыхательных путей:
- стриктура / стеноз анастомоза
- бронхомаляция (в трансплантате или собственных дыхательных путях реципиента при трансплантации 1 легкого)
• компрессия трансплантата:
- набор массы тела
- вздутие живота
- гиперинфляция (эмфизема) собственного легкого при трансплантации 1 легкого
- плевральные осложнения (пневмоторакс, плевральный выпот, плеврофиброз, бронхоплевральная фистула)
• ухудшение растяжения трансплантата при вдохе:
- из-за болей (переломы позвоночника, ребер и / или грудины)
- вентилаторные нарушения (дисфункция или паралич диафрагмы, миопатия мышц грудной клетки)
- другие причины (цереброваскулярные нарушения, болезнь Паркинсона и т. п.)
• лекарственные реакции (например, связанные с приемом сиролимуса, эверолимуса или амиодарона)
• отек легких
• злокачественные заболевания (посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание или другие)
Сосудистая обструкция
• стриктура анастомоза крупных сосудов трансплантата
• тромбоз эмболия
• опухолевые эмболы
Патология паренхимы трансплантата
• рецидив болезни, явившейся причиной трансплантации:
- интерстициальные болезни легких (саркоидоз, лангергансочелюточный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз)
- другие (веноокклюзионная болезнь, заболевания соединительной ткани)
• диффузное альвеолярное повреждение
• организующаяся пневмония
Старение

могут вызывать необратимую дисфункцию трансплантата со спирометрическими изменениями, типичными для СОБ, но постоянное снижение ОФВ₁ может быть связано и со многими другими причинами. В более сложных ситуациях одновременно с СОБ могут развиваться и другие нарушения (инфекция, различные формы отторжения, диффузное альвеолярное повреждение).

Специалистами Международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT), Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS) разработаны Клинические рекомендации со всесторонним, концептуально сбалансированным и доказательным подходом к диагностике и ведению СОБ на основании данных медицинской литературы со времени первого упоминания о синдроме. Целью данных Рекомендаций была помощь врачам в ведении таких больных и выявление пробелов в знаниях о СОБ, которые необходимо заполнить с помощью новых фундаментальных и клинических исследований. Следует учитывать, что подавляющее большинство больных, описанных в мировой литературе, были взрослыми, потому многие рекомендации нельзя применять в педиатрической практике.

Клинические рекомендации ISHLT / ATS / ERS по ведению больных СОБ не являются стандартом лечения. Они создают основу для выбора рациональных решений в ведении больных с предполагаемым или подтвержденным СОБ. Клиницисты, пациенты, страховые компании, руководства больниц, юридические органы и другие заинтересованные стороны не должны воспринимать эти рекомендации как догму. Ни в одних рекомендациях или руководствах не могут быть учтены все клинические обстоятельства конкретного пациента, следовательно, ни один орган, контролирующий деятельность врача, не должен механически переносить данные рекомендации в клиническую практику.

В Клинических рекомендациях ISHLT / ATS / ERS содержатся пояснения о значении каждой рекомендации и примечания, а также оценка качества каждой рекомендации, предназначенные для более точной интерпретации.

Материалы и методы

Для отбора тем, подлежащих освещению в данных Клинических рекомендациях, и их последовательности в апреле и мае 2008 г. ISHLT, ATS и ERS организованы предварительные совещания Комитета. Председатели совещаний были одобрены всеми 3 обществами. В каждую группу председателями были приглашены ведущие эксперты в области трансплантации, работающие в крупных трансплантационных центрах мира. Их задачей были обзор существующей литературы и поиск ответов на клинические вопросы на основе опубликованных доказательств или, если таковые отсутствовали, разработка рекомендаций на основе собственных клинических наблюдений. Всеми членами Комитета представлена информация о конфликте интересов в соответствии с политикой ISHLT, ATS и ERS. В выработке заключений и рекомендаций принимал участие каждый член Комитета.

Полномасштабный обзор литературы был выполнен при помощи медицинского библиографа. В базе данных MEDLINE (1980–2009) на сайте PubMed проводился поиск оригинальных статей и систематических обзоров на английском языке. Результаты обновлялись дважды: в 2012 и марте 2013 г. Ключевыми словами для поиска были "lung transplantation", "BOS" и термины, относящиеся к специфике ведения больных. Всего найдена 10 031 статья. Публикации были проанализированы с целью выявления дополнительных статей. Суммация доказательств сначала носила качественный характер (т. е. несколько данных объединялись в метаанализ). Используемые методы описаны в табл. 5.

Таблица 5
Методы
Table 5
Methods

Категория	Список	Да	Нет
Лица, включенные в совещания групп	Эксперты из клиник соответствующего профиля и эксперты по неклиническим дисциплинам	×	
	Лица, представляющие интересы пациентов и общества в целом		×
Обзор литературы	Методист с соответствующим опытом (подтвержденный опыт написания систематических обзоров с целью установления доказательного уровня и разработки доказательных рекомендаций)	×	
	Выполнялся совместно с библиографом	×	
	Поиск в нескольких базах данных	×	
	В отобранных статьях были проанализированы списки литературы	×	
Суммация доказательств	Использованы заранее установленные критерии включения и исключения	×	
	Исследования оценены на предмет систематических ошибок	×	
	Подробно описаны преимущества и недостатки	×	
	Для анализа систематических обзоров использована система PRISMA-1		×
	Для оценки качества доказательств использована система GRADE	×	
Разработка рекомендаций	Для оценки силы доказательств использована система GRADE	×	

Примечание: PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) – система оценки систематических обзоров и метаанализов; GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) – система оценки силы и качества рекомендаций.
Notes: PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; GRADE: Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation.

Членами Комитета получен полный набор отобранных публикаций, и для работы над конкретными темами были сформированы подкомитеты, каждый из которых отбирал, оценивал и суммировал соответствующие доказательства. Для оценки качества доказательств, лежащих в основе каждой рекомендации, использована система GRADE. Рекомендации об эффективности лечения по сравнению с отсутствием лечения, преимуществах одного вида лечения перед другим либо о популяции больных, нуждающихся в лечении, были сформулированы и оценены по системе GRADE (табл. 6) [17]. Разногласия между экспертами были разрешены путем обсуждений. Окончательные рекомендации обсуждены полным составом Комитета и утверждены в сентябре 2013 г. В отличие от рекомендаций, заключения основаны на анализе и обсуждении данных литературы.

Рекомендация расценивалась как сильная, если Комитет был уверен в балансе между желательными и нежелательными последствиями ее выполнения. Рекомендация признавалась условной, если Комитет был менее уверен в балансе между пользой и риском от ее выполнения. На силу рекомендаций оказывали влияние оценка желательных и нежелательных исходов, уверенность в оценке эффекта, значение рекомендации и потребление ресурсов здравоохранения. В любом случае решение зависело от клинического контекста. Литература, относящаяся к каждой рекомендации, приведена в дополнительных онлайн-материалах (<http://erj.ersjournals.com/content/44/6/1479/suppl/DC2>).

Комитетом выявлены всего несколько экспериментальных исследований СОБ. Доступные данные весьма ограничены из-за небольшого числа участников в каждом исследовании. Таким образом, большинство рекомендаций основаны на наблюдательных исследованиях с контрольной группой или без таковой, а также на клиническом опыте членов Комитета

(т. е. несистематизированных клинических наблюдениях из собственной клинической практики).

Терминология, применяемая для СОБ

Снижение функции трансплантата может быть вызвано несколькими состояниями, которые могут быть потенциально обратимыми (табл. 4). Если эти причины исключены и снижение ОФВ₁ соответствует критериям СОБ, то этот диагноз можно выставлять. Однако СОБ с обструктивными нарушениями легочной вентиляции следует дифференцировать от рестриктивного посттрансплантационного синдрома, который характеризуется рестриктивными нарушениями с признаками паренхиматозного фиброза трансплантата [18]. Таким образом, не у всех больных со снижением ОФВ₁ и / или бронхиальной обструкцией обязательно диагностируется СОБ. Кроме того, в трансплантате может развиваться латентный ОБ без существенного снижения ОФВ₁ [19, 20].

Термин "хроническая дисфункция легочного трансплантата" применяется по отношению к СОБ и хроническому отторжению, и в большинстве публикаций эти 3 термина синонимичны. В то же время термин "хроническая дисфункция легочного трансплантата" нуждается в четком и повсеместно принятом определении. В случае беспорядочного синонимичного использования данных терминов любое снижение ОФВ₁ будет восприниматься врачами как наличие ОБ, обусловленного хроническим отторжением.

Фенотипы СОБ

При выделении групп больных с особенностями течения, или паттернами болезни (фенотипами), устанавливаются факторы риска, патогенетические механизмы заболевания и / или стратегии лечения и профилактики СОБ. Наличие паттерна раннего снижения ОФВ₁, соответствующего критериям СОБ, может соответствовать фенотипу с более тяжелым

Таблица 6
Качество доказательств и сила рекомендаций
Table 6
Quality of evidence and strength of recommendations

Качество доказательств	
Высокое	В качестве доказательств использованы хорошо спланированные и проведенные рандомизированные исследования или метаанализы рандомизированных исследований без риска систематических ошибок, косвенных или непостоянных доказательств, неточностей или ошибок публикаций. Помимо этого, в доказательства могут быть включены хорошо спланированные и проведенные наблюдательные исследования с очень большим размером эффекта или, по крайней мере, 2 следующими признаками: большой размер эффекта, зависимость "доза-ответ" и / или обратное влияние
Среднее	В качестве доказательств использованы рандомизированные исследования или метаанализы рандомизированных исследований, качество которых ниже на 1 уровень из-за серьезного риска систематических ошибок косвенных или непостоянных доказательств, неточностей или ошибок публикаций. Кроме этого, в доказательства могут быть включены хорошо спланированные и проведенные наблюдательные исследования, качество которых выше на 1 уровень за счет высокого эффекта, зависимости "доза-ответ" и / или обратного влияния
Низкое	В качестве доказательств использованы хорошо спланированные и проведенные наблюдательные исследования или рандомизированные исследования, или метаанализы рандомизированных исследований, качество которых ниже на 2 уровня за счет очень серьезного риска систематических ошибок, косвенных или непостоянных доказательств, неточностей или ошибок публикаций
Очень низкое	Доказательства основаны на описании случаев, серий случаев или несистематических клинических наблюдениях (т. е. на клиническом опыте или мнении экспертов)
Сила рекомендаций	
Сильная	Комитет уверен, что преимущества и эффекты вмешательства значительно превышают его недостатки, связанные с побочными эффектами, трудностями выполнения и стоимостью
Слабая	Комитет считает, но не уверен, что преимущества и эффекты вмешательства значительно превышают его недостатки, связанные с побочными эффектами, трудностями выполнения и стоимостью

и агрессивным ОБ, который характеризуется быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом [19, 21–23]. Однако у некоторых больных с быстрым снижением легочной функции состояние может стабилизироваться, несмотря на быстрое начало и снижение легочной функции [24]. В другой недавно предложенный фенотип СОБ включены реципиенты с выраженной нейтрофилией БАС, у них также отмечается хороший эффект от терапии азитромицином [25, 26]; при этом ОФВ₁ может улучшаться и перестать соответствовать спирометрическим критериям СОБ. Вероятно, у таких больных присутствует обратимый СОБ-подобный синдром, сопровождаемый нейтрофилией БАС, и в недавно опубликованном рандомизированном проспективном исследовании R. Vos et al. [27] показано, что превентивный прием азитромицина, начатый вскоре после трансплантации, может препятствовать развитию этого синдрома. У больных с критериями СОБ, не отвечающих на терапию азитромицином, может быть выделен фенотип фибропролиферативного ОБ [25]. Тем не менее четкого разделения фенотипов СОБ на основе специфических факторов риска (табл. 7) или других параметров пока не существует.

Факторы риска, связанные с развитием СОБ

ОКО (стадия ≥ ПА) и ЛБ. ОКО стадии ≥ ПА в биоптате легочной ткани [28] связано с последующим развитием СОБ [6, 29–36]. Позднее ОКО [30, 31, 33] и нарастание его частоты и выраженности [6, 30, 33] являются факторами риска СОБ. По результатам большинства исследований показано, что в регрессионной модели Кокса с зависимостью от времени и в многофакторном анализе ОКО является мощным фактором риска СОБ даже с учетом других клинических факторов. Отторжение стадии В (ЛБ) также считается фактором риска развития СОБ [30, 33, 34, 37, 38].

При поиске литературы не выявлено ни одного исследования, в котором бы сравнивались усиленный и обычный режимы иммуносупрессии у больных с ОКО ≥ ПА стадии или с ЛБ. Вероятно, такие исследования никогда не будут выполнены, по-

скольку усиленная иммуносупрессия при ОКО ≥ ПА стадии или при ЛБ настолько широко распространена, что это делает маловероятным наличие контрольной группы (т. е. пациенты вряд ли согласятся войти в группу неусиленной иммуносупрессивной терапии). Однако авторами данных рекомендаций найдены 2 исследования, в которых подтверждается, что у больных с ОКО ≥ ПА стадии или с ЛБ при усиленной иммуносупрессии может снизиться риск СОБ [33, 39]. В 1-м исследовании "случай–контроль" сделан вывод, что больным с развившимся СОБ чаще проводилась неадекватная поддерживающая иммуносупрессивная терапия (циклоспорин, азатиоприн и преднизолон с уровнем циклоспорина < 200 нг / мл) по сравнению с больными без СОБ (*p* < 0,0001) [33]. По результатам 2-го исследования, представлявшего собой серию случаев, установлено, что усиленная иммуносупрессия сопровождалась уменьшением или полным исчезновением клеточного отторжения у 54 % пациентов с ОКО ≥ ПА стадии, у 48 % – ПА стадии, у 83 % – IVA стадии и у 43 % больных ЛБ. У лиц с ОКО или ЛБ, не достигших улучшения, состояние, как правило, оставалось стабильным [9]. ОКО и ЛБ являются маркерами (т. е. суррогатными показателями) риска СОБ. В этом исследовании не указано, у скольких больных развився СОБ и какие режимы усиленной иммуносупрессии были использованы (табл. S2a в дополнительных онлайн-материалах).

При обсуждении целесообразности усиленной иммуносупрессивной терапии следует взвесить вероятность предотвращения СОБ и побочные эффекты усиленной иммуносупрессии. Это соотношение зависит от выбранных режимов. Однако самым частым выбором является короткий курс системных ГКС [40]. Доказательства потенциальных побочных эффектов короткого курса системных ГКС носят косвенный характер и получены путем экстраполяции результатов рандомизированных исследований с участием больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По результатам таких исследований показано, что при коротких курсах системных ГКС чаще отмечаются побочные эффекты, особенно гипергликемия и увеличение массы тела (табл. S2a в дополнительных онлайн-материалах).

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии усиленной иммуносупрессии на развитие СОБ у больных с ОКО ≥ ПА стадии либо ЛБ (т. е. качество доказательств) весьма невелика, т. к. эти результаты были получены в наблюдательном исследовании и в серии случаев с высоким риском систематических ошибок, небольшим размером выборки и при включении косвенных популяций больных (т. е. всех больных, перенесших трансплантацию, а не отобранных больных с ОКО ≥ ПА стадии или ЛБ [33]), а также при ориентации на косвенные конечные показатели (динамику ОКО или ЛБ, а не на развитие СОБ [39]). Уверенность в надежности опубликованных результатов о побочных эффектах системных ГКС колеблется от умеренной до

Таблица 7
Факторы риска, связанные с развитием СОБ
Table 7
Risk factors associated with BOS

ПДТ
ОКО
ЛБ
Гуморальное отторжение (например, появление новых антител к человеческому лейкоцитарному антигену)
ГЭР и микроаспирация
Инфекция:
• вирусная
• бактериальная
• грибковая
Персистирующий инфлюкс и секвестрация нейтрофилов (нейтрофилия БАС)
Аутоиммунные состояния (сенсibilизация к коллагену V)

высокой, поскольку эти результаты получены в рандомизированных исследованиях, частью — с небольшой выборкой (таблица S2b в дополнительных онлайн-материалах).

По мнению специалистов Комитета, для предотвращения развития СОБ пациентам с ОКО $\geq$ IIA стадии либо ЛБ показана усиленная иммуносупрессия. Это утверждение основано на оценке потенциальной выгоды от использования наиболее распространенных режимов усиленной иммуносупрессии (короткие курсы системных ГКС), которая перевешивает риски побочных эффектов с точки зрения как значимости (т. е. предотвращения жизнеугрожающего осложнения по сравнению с гипергликемией и увеличением массы тела), так и длительности (т. е. потенциальная выгода будет долговременной, а риск побочных эффектов только кратковременный и обратим при прекращении терапии). Более того, короткие курсы системных ГКС не являются дорогостоящими и обременительными, и на основании коллективных клинических наблюдений членов Комитета установлено, что такая терапия дает положительный результат у данной категории больных.

Данная рекомендация условная, поскольку очень низкое качество доказательств обеспечивает слабую уверенность, что ожидаемые эффекты усиленной иммуносупрессии будут превышать нежелательные последствия. Несмотря на то, что первоначальный подход к усиленной иммуносупрессии в данной ситуации, обычно применяемый в трансплантационных центрах всего мира, состоял в назначении высоких доз внутривенных ГКС (например, метилпреднизолон 1 000 мг в сутки в течение 3 дней), при эпизодах отторжения могут потребоваться другие режимы (например, препараты, индуцирующие лимфоидное истощение). Применяются и другие изменения в поддерживающих режимах иммуносупрессии (см. Рекомендация 4).

Рекомендация 1

Для перенесших трансплантацию легких с ОКО выше минимальной степени (стадии $\geq$ IIA) или ЛБ, диагностированными по трансбронхиальным биоптатам легочной ткани, предлагаются режимы усиленной иммуносупрессивной терапии с курсом системных ГКС для предотвращения развития СОБ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большее значение профилактике жизнеугрожающего осложнения трансплантации легких и меньшее — предотвращению кратковременных побочных эффектов.

Примечание: стандартный курс системных ГКС, который применяется для усиленной иммуносупрессии у взрослых реципиентов, состоит из внутривенного метилпреднизолонa 1 000 мг в сутки ежедневно в течение 3 дней (детям во многих центрах назначается 10–15 мг / кг в день).

Минимальное ОКО (стадия IA). Значение минимального ОКО (стадия IA) неоднозначно. *P.M.Hopkins*

et al. [41] показано, что ОКО стадии IA преобладает в плановых трансбронхиальных биоптатах в течение первых 2 лет после трансплантации. По результатам других опубликованных исследований установлено, что у больных с многочисленными эпизодами отторжения стадии IA СОБ развивается раньше, и каждый эпизод отторжения стадии IA связан с прогрессированием СОБ независимо от других признаков [42].

При поиске литературы для данных рекомендаций были обнаружены 2 наблюдательных исследования, в которых отмечено, что при усиленной иммуносупрессии и минимальном ОКО (стадия IA) может снизиться риск развития СОБ [41, 43]. В исследовании [43] при использовании внутривенных ГКС с последующим курсом пероральных ГКС в снижающейся дозе СОБ не развивался ($p = 0,48$), тогда как отсутствие лечения системными ГКС было четко связано с развитием СОБ ($p = 0,01$). В исследовании [41] при проведении курса пероральных ГКС замедлялось прогрессирование ОКО и ЛБ (маркеры риска развития СОБ) на 16,7 и 15,6 % соответственно. Побочные эффекты системных ГКС не описаны ни в одном исследовании (табл. S3a в дополнительных онлайн-материалах).

При обсуждении вопроса о назначении усиленной иммуносупрессивной терапии следует принять во внимание вероятность предотвращения СОБ и побочные эффекты усиленной иммуносупрессии. Доказательства потенциальных побочных эффектов короткого курса системных ГКС носят косвенный характер, т. к. получены путем экстраполяции данных рандомизированных исследований с участием больных с обострением ХОБЛ. Показано, что при проведении коротких курсов системных ГКС повышается частота побочных эффектов, особенно гипергликемии и увеличения массы тела (табл. S3b в дополнительных онлайн-материалах).

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии усиленной иммуносупрессии на развитие СОБ у больных с минимальным ОКО (т. е. качество доказательств) очень низка, т. к. эти результаты были получены в наблюдательных исследованиях с высоким риском систематических ошибок, косвенными конечными показателями (динамика ОКО или ЛБ, а не развитие СОБ [41]) или с использованием косвенных групп сравнения (анализ взаимосвязей отдельно у леченных и нелеченных больных вместо прямого сравнения результатов лечения с отсутствием лечения [43]). Уверенность в надежности опубликованных результатов о побочных эффектах системных ГКС колеблется от умеренной до высокой, поскольку эти результаты получены в рандомизированных исследованиях, некоторых случаях — с небольшим размером выборки (таблица S3b в дополнительных онлайн-материалах).

Рекомендация 2

Для перенесших трансплантацию легких с клинически значимым минимальным ОКО трансплантата (степень AI), диагностированным по трансбронхи-

альным биоптатам легочной ткани, предлагается усиленная иммуносупрессия с курсом системных ГКС для предотвращения развития СОБ, если ОКО степени А1 признано клинически значимым (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации большее значение придается предотвращению жизнеугрожающего осложнения после трансплантации легких и меньшее — предотвращению развития кратковременных побочных эффектов.

Примечание: ОКО степени А1 считается клинически значимым, если оно сопровождается клиническими симптомами (одышкой, слабостью или вновь возникшим кашлем) либо изменениями объективных показателей (снижение ОФВ₁ или десатурация оксигемоглобина при ходьбе), свидетельствующими о дисфункции трансплантата. Для усиленной иммуносупрессии у взрослых реципиентов применяется стандартный курс системных ГКС, включающий внутривенное введение 1 000 мг метилпреднизолона в сутки ежедневно в течение 3 дней (детям во многих центрах назначается 10–15 мг / кг в день).

Другие факторы риска развития СОБ обсуждаются в дополнительных онлайн-материалах и включают наличие антител к антигенам HLA [44–48], ПДТ [49–52] и наличие ГЭР [53–55]. К дополнительным факторам риска относятся вирусные [29, 31, 32, 56–64], бактериальные [65–68] и грибковые инфекции [69–71]. Цитомегаловирусной инфекцией поражаются как врожденный, так и адаптивный компоненты иммунитета и стимулируется выработка антигенов HLA I и II классов на эпителиальных клетках [72, 73], а также стимулируется и усиливается аллогенный иммунный ответ и синтез провоспалительных цитокинов [72, 74]. При непродолжительной бактериальной колонизации дыхательных путей может значительно повыситься число нейтрофилов в БАС и другие показатели воспаления в легочной ткани [75]. *P.Botha et al.* [53] исследованы 155 легочных трансплантатов и показано, что свежая колонизация трансплантата *Pseudomonas aeruginosa* тесно связана с развитием СОБ в течение 2 лет после трансплантации. *R.Vos et al.* [54] показано, что при персистенции *Pseudomonas* создается даже больший риск СОБ, чем при "свежей" колонизации. *J.Gottlieb et al.* [55] установлено, что в случае персистирующей колонизации трансплантата *Pseudomonas* у реципиентов с муковисцидозом значительно повышается частота СОБ. *V.G.Valentine et al.* [69] обнаружено, что грибковая пневмония или пневмонит являются независимыми факторами, прогнозирующими последующее развитие СОБ, а *S.Weigt et al.* [70] установлено, что колонизация *Aspergillus* была связана с последующим развитием СОБ независимо от других факторов.

В проспективном исследовании, в котором в течение 7 лет мониторировалась реакция мононуклеаров периферической крови у больных ($n = 54$), перенесших трансплантацию легких, выявлена тесная взаимосвязь коллаген V-специфического ответа

с частотой развития СОБ (отношение неблагоприятного исхода (*hazard ratio* — HR) — 5,4 для СОБ I стадии и 9,8 — для СОБ II стадии) [13], а индукция реактивности коллагена V была связана с патологическим ГЭР и развитием СОБ [76]. Кроме этого, в ретроспективном исследовании *D.Saini et al.* [77] у пациентов с СОБ, перенесших трансплантацию легких ($n = 42$), обнаружена тесная корреляция между появлением донор-специфических антител к антигенам HLA и антител против аутоколлагена (коллагена V и тубулина K- α_1).

В многочисленных исследованиях получены доказательства рекрутинга и активации нейтрофилов БАС у реципиентов с ОКО, инфекцией и / или СОБ [78–81]. *C.Neurohr et al.* [82] установлено, что нейтрофилия БАС является прогнозом последующего развития СОБ. *J.Schloma et al.* [83] отмечено, что повышение числа нейтрофилов в БАС связано с ранним началом СОБ, а при дальнейших исследованиях *J.Gottlieb et al.* [26] и *R.Vos et al.* [25] подтвердилась связь СОБ с нейтрофилией БАС.

Рекомендации по снижению риска СОБ не входят в данный документ, но, возможно, будут рассмотрены в последующих клинических рекомендациях.

Диагноз СОБ

Снижение ОФВ₁ должно вызвать подозрения о дисфункции трансплантата и возможном развитии СОБ; к моменту снижения ОФВ₁ на 20 %_{исх.} может развиться значительное поражение трансплантата, обусловленное СОБ. Если у клинически стабильного больного появляются одышка, кашель, слабость или повышение температуры и / или снижается ОФВ₁, это может означать дисфункцию трансплантата, при этом требуется полное обследование больного для установления причины (рис. 2). В обследование обычно включается рутинная оценка состояния пациента в стационаре с последующим использованием специальных методов (визуализационных, повторной спирометрии, бронхоскопии в зависимости от показаний) для установления конкретной причины снижения легочной функции. Если наиболее вероятной причиной является СОБ, следует обсудить лечебную тактику, которая рассматривается далее.

V.N.Lama et al. [84] выявлено, что вероятность получения результатов обследования, типичных для СОБ стадии 0-р по критериям ОФВ₁, составляет 71 % за 2 года до начала СОБ, а специфичность критериев ОФВ₁ — 93 % для реципиентов трансплантата 1 легкого. *R.R.Hachem et al.* [85] по результатам обследования взрослых больных ($n = 203$), перенесших трансплантацию обоих легких, установлена положительная и отрицательная прогностическая значимость в 79 и 82 % для стадии 0-р по критериям ОФВ₁ соответственно, но критерий СОС_{25–75} % для стадии 0-р имел низкую прогностическую значимость. Распространенность СОБ в исследовании составила 41–63 % в зависимости от диагностических критериев. Напротив, *S.D.Nathan et al.* [86] в когорте реципи-

ентов, перенесших трансплантацию 1 легкого ($n = 43$), рассчитана чувствительность 80 % и специфичность 82,6 % для критерия $\text{СОС}_{25-75} \%$ на стадии 0-р. Разница между этими результатами может быть связана с разными статистическими методами, размерами групп и длительностью наблюдения больных.

С помощью КТВР выявляются диагностически значимые плевропаренхиматозные изменения и / или воздушные ловушки, не определяемые на обычной рентгенограмме легких [87–94]. Бронхоскопия с ТББ

легочной ткани и БАС используются для диагностики инфекции или других состояний, которые могут вызвать функциональное ухудшение. Несмотря на то, что изменения, соответствующие СОБ, выявляются при ТББ, чувствительность нехирургической биопсии низкая, и отсутствие признаков ОБ в легочной ткани имеет низкую прогностическую значимость. В литературе описано много потенциальных биомаркеров СОБ, однако ни один из них не имеет адекватной чувствительности и специфичности.

У детей обследование и / или скрининг для выявления снижения легочной функции достаточно затруднительны, т. к. дети младше 4 лет не могут выполнить спирометрический маневр, что создает необходимость разработки особых диагностических методов [95, 96]. Для диагностики бронхиальной обструкции в педиатрических трансплантационных центрах нередко используются альтернативные способы оценки легочной функции или визуализационные методы, такие как вентилиционно-перфузионное сканирование и инспираторная / экспираторная КТВР. Поскольку ТББ у детей младшего возраста также сложно выполнить, во многих педиатрических центрах для подтверждения диагноза ОБ используется хирургическая биопсия легкого [97].

Конкретные диагностические рекомендации для СОБ не входят в данный документ, но могут рассматриваться в будущих клинических руководствах.

Лечение и профилактика СОБ

Усиленная фармакологическая иммуносупрессия малоэффективна при подтвержденном СОБ в случае отсутствия сопутствующих факторов риска — ОКО, антитело-индуцированного отторжения или нейтрофилии БАС.

Длительная терапия высокими дозами ГКС. Показано, что при длительном лечении высокими дозами ГКС (≥ 30 мг в сутки преднизолона или эквивалентная доза другого ГКС) течение СОБ не улучшается, но связано с многочисленными и часто возникающими тяжелыми побочными эффектами [98]. При подготовке данного документа по результатам поиска исследований обнаружено описание серии случаев ($n = 10$) снижения легочной функции, соответствующих критериям СОБ [99]. У всех больных легочная функция прогрессивно снижалась, несмотря на терапию высокими дозами метилпреднизолона. В этой публикации не сообщается о побочных эффектах такого лечения, однако существуют косвенные доказательства, полученные для больных с хроническими легочными заболеваниями, о том, что длительная терапия высокими дозами ГКС сопровождается побочными эффектами, например, в течение длительного времени повышается частота случаев остеопоротических переломов, катаракты и диспепсии. Мнение, что высокие дозы ГКС не оказывают положительного влияния на легочную функцию, но вызывают множественные побочные эффекты, подтверждается коллективным клиническим опытом членов Комитета (табл. S4a в дополнительных онлайн-материалах).

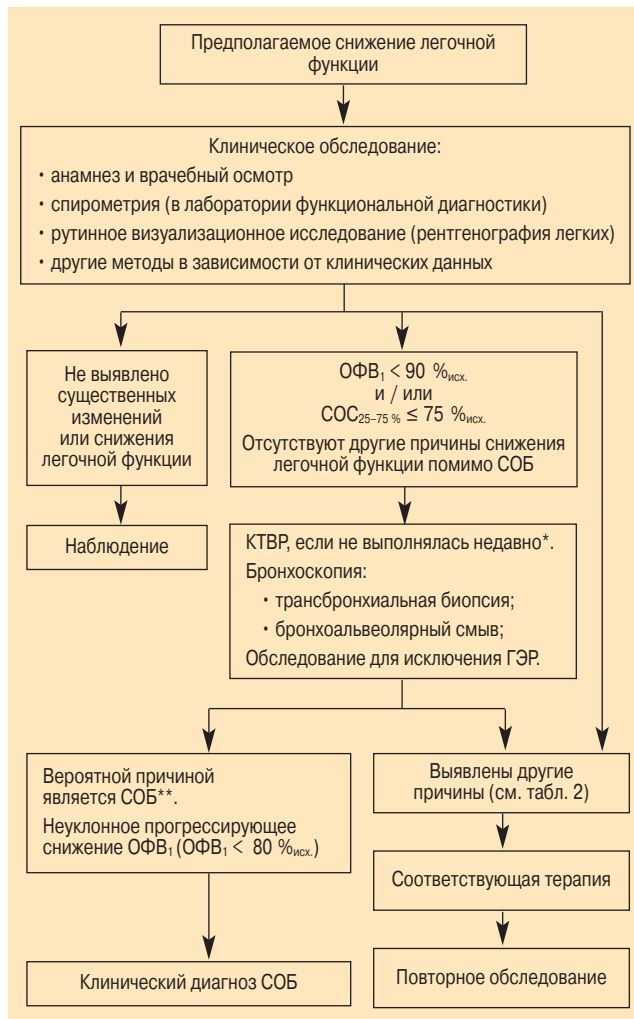


Рис. 2. Алгоритм клинической диагностики предполагаемого СОБ. Этот алгоритм — результат коллективной клинической практики членов Комитета. Он не основан на доказательных клинических рекомендациях

Примечание: * — необходимо как инспираторное, так и экспираторное исследование для выявления воздушных ловушек; ** — если в трансbronхиальных биоптатах выявлены признаки ОБ, которые считаются одним из диагностических критериев СОБ, и соответствующие изменения присутствуют на КТ высокого разрешения (КТВР) (например, воздушные ловушки), альтернативным диагнозом может быть рестриктивный посттрансплантационный синдром, если при исследовании легочной функции выявляются рестриктивные нарушения легочной вентиляции.

Figure 2. Algorithm for clinical evaluation of suspected BOS. This algorithm is a description of the collective clinical practices of the committee members. It is not based upon systematically developed evidence-based diagnostic recommendations.

Notes: * — obtain both inspiratory and expiratory views to evaluate for air trapping; ** — the presence of bronchiolitis obliterans lesions on lung biopsy (if obtained) is considered diagnostic and HRCT findings consistent with bronchiolitis (e.g. air-trapping) are supportive, restrictive allograft syndrome is an alternative diagnostic consideration if a restrictive pattern is found on pulmonary function testing.

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии длительной терапии высокими дозами ГКС на динамику легочной функции у больных с функциональными критериями СОБ (т. е. качество доказательств) очень низка, т. к. эти результаты были получены в единственной серии случаев. Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии системных ГКС колеблется от низкой до высокой в зависимости от конечных показателей, поскольку эти результаты получены в наблюдательных исследованиях с единственным конечным показателем (остеопоротические переломы), представленным как дозозависимый эффект и наблюдавшимся даже при наличии других этиологических факторов (таблица S4b в дополнительных онлайн-материалах).

В связи с недостатком доказанных преимуществ и риском развития серьезных побочных эффектов длительная терапия высокими дозами ГКС не должна назначаться больным со снижением ОФВ₁, соответствующим СОБ. Рекомендация условная, т. к. доказательства имеют очень низкую надежность.

Рекомендация 3

У реципиентов легочных трансплантатов со снижением ОФВ₁, требующим исключения СОБ, не должны использоваться высокие дозы ГКС в течение длительного времени (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большее значение недопущению побочных эффектов неэффективного лечения.

Примечание: имеется в виду длительное назначение ГКС в дозах ≥ 30 мг в сутки преднизолона или эквивалентных дозах других ГКС.

Замена циклоsporина такролимусом. В нескольких опубликованных сериях случаев показано, что при иммуносупрессивной терапии с использованием циклоsporина А и замене данного препарата на такролимус замедляется скорость снижения легочной функции [99–108]. Однако в поддержку такой замены не проведено ни одного рандомизированного исследования.

Выявлено 10 серий случаев, в которых описан результат перевода больных с посттрансплантационным СОБ с циклоsporина А на такролимус. В 6 сериях сообщается о замедлении скорости снижения легочной функции, в остальных 4 сериях — об ее улучшении после перевода на такролимус. В большинстве таких публикаций отсутствуют упоминания о побочных эффектах, однако при оценке нефротоксичности или гипергликемии сообщается о частом повышении креатинина и глюкозы крови. Ни в одной серии случаев не упоминается об инфекциях или злокачественных новообразованиях (табл. S5a в дополнительных онлайн-материалах).

В рандомизированных исследованиях у больных, перенесших трансплантацию почки, получены косвенные доказательства, свидетельствующие, что при приеме такролимуса риск инфекции, злокачественных новообразований, нефротоксичности или ги-

пергликемии не повышается по сравнению с воздействием циклоsporина А [109]. Нет причин считать, что у больных, перенесших трансплантацию легких, побочные эффекты такролимуса и циклоsporина А будут другими.

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии замены циклоsporина А на такролимус на легочную функцию, нефротоксичность и гипергликемию (т. е. качество доказательств) очень низка, т. к. эти результаты были получены в небольших сериях случаев (табл. S5b в дополнительных онлайн-материалах).

У больных с посттрансплантационным СОБ, которые получают поддерживающую иммуносупрессивную терапию, включающую циклоsporин А, предлагается заменять циклоsporин А на такролимус. Это отражает мнение Комитета о том, что возможная польза от замедления скорости снижения легочной функции или даже ее улучшения превосходит риск повышения креатинина и / или глюкозы крови. Это условная рекомендация, т. к. соотношение ожидаемых и нежелательных последствий весьма неопределенно из-за очень низкого качества существующих доказательств.

Для реципиентов с посттрансплантационным СОБ, развившимся на фоне длительной иммуносупрессивной терапии с использованием циклоsporина А, рекомендуется замена циклоsporина на такролимус (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большее значение замедлению скорости снижения легочной функции и меньшее — предотвращению нефротоксичности и гипергликемии.

Примечание: замена циклоsporина на такролимус обычно проводится путем прекращения приема циклоsporина и начала приема такролимуса на фоне временного повышения поддерживающей дозы ГКС, пока не будет достигнута целевая концентрация такролимуса в крови. Целевая концентрация такролимуса в крови для больных в возрасте ≥ 18 лет обычно составляет 5–15 нг / мл.

Азитромицин. Положительный эффект азитромицина описан у ≈ 35 –40 % больных СОБ, перенесших трансплантацию легких [25, 26, 110–116], у некоторых возможна полная стабилизация ОФВ₁. У больных с нейтрофилией БАС высока вероятность положительного эффекта от терапии азитромицином [25, 26, 114].

Выявлено 10 исследований (1 наблюдательное и 9 серий случаев), в которых описано влияние азитромицина на легочную функцию у больных с посттрансплантационным СОБ. Показано, что после лечения азитромицином легочная функция улучшилась у 30–83 % больных (имеется в виду повышение ОФВ₁ на ≥ 10 %), даже несмотря на то, что средний ОФВ₁ в некоторых исследованиях у больных с отрицательным ответом на терапию не повысился из-за продолжающегося снижения легочной функции. Кроме того, опубликованы 2 наблюдательных исследования, в которых описано влияние азитромицина

на летальность больных с посттрансплантационным СОБ. В обоих исследованиях показано, что раннее назначение азитромицина сопровождалось снижением летальности.

У больных СОБ I стадии, перенесших трансплантацию легких, которые получали азитромицин, летальность была ниже, чем у не лечившихся азитромицином (HR — 0,29; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,11–0,82). У больных с СОБ II стадии летальность не снижалась [116]. В другом исследовании при приеме азитромицина улучшилось состояние у 40 % больных, среди которых летальность также снизилась (HR — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,95–0,98). Выявлена тенденция к более выраженному эффекту азитромицина при более раннем его назначении после трансплантации [25]. В большинстве исследований не упоминается о побочных эффектах терапии азитромицином, однако наиболее распространенными из них являются тошнота, диарея, диспепсия и колит, частота которых составляет < 5 % числа всех больных, получавших такое лечение (табл. S6a в дополнительных онлайн-материалах).

В рандомизированных исследованиях с участием больных с другими заболеваниями получены более точные данные о частоте побочных эффектов азитромицина. В метаанализе 12 рандомизированных исследований у больных ($n = 1\,406$), получавших азитромицин по поводу инфекций нижних дыхательных путей, побочные эффекты развились у 244 (17,9 %) из 1 363 [117], чаще всего — слабая тошнота и диарея. Ни в исследованиях, ни в метаанализе не сообщается о фатальных нарушениях сердечного ритма. Однако существуют другие доказательства того, что азитромицин может вызывать фатальные аритмии. В наблюдательном исследовании, объединившем > 1 млн случаев приема азитромицина, у получавших этот препарат чаще развивались фатальные аритмии по сравнению с больными, не принимавшими его (отношение рисков (ОР) — 2,85; 95%-ный ДИ — 1,13–7,24) [118]. Абсолютный риск фатальных нарушений сердечного ритма на фоне терапии азитромицином невелик (1,1 случая на 1 000 пациенто-лет) и он не превышает аналогичный риск, связанный с приемом других антибактериальных препаратов (ОР — 0,93; 95%-ный ДИ — 0,56–1,55) [118]. Эти результаты подтверждены в другом исследовании, выполненном производителями азитромицина [119]. Также существуют доказательства, полученные в рандомизированном исследовании, что у больных ХОБЛ, принимавших азитромицин в течение длительного времени, нередко снижается слух и развивается колонизация микроорганизмами, резистентными к азитромицину [120].

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии азитромицина на легочную функцию, выживаемость, желудочно-кишечные нарушения и аллергические реакции очень низка, т. к. эти результаты были получены преимущественно в сериях случаев и очень небольших наблюдательных исследованиях (табл. S6b в дополнительных онлайн-материалах).

Аналогично, уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии азитромицина на развитие фатальных аритмий очень низка, т. к. эти результаты были получены в наблюдательных исследованиях с разными популяциями больных. Остается неясным, насколько опубликованные данные о фатальных аритмиях имеют отношение к больным, перенесшим трансплантацию легких, поскольку перед постановкой в лист ожидания пациенты обычно обследуются для исключения серьезных коронарных нарушений или дисфункции миокарда. Наконец, уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии азитромицина на снижение слуха и колонизацию бактериями, устойчивыми к азитромицину, средняя, т. к. эти результаты получены в единственном рандомизированном исследовании с другой популяцией больных.

Лечение азитромицином предлагается проводить больным, перенесшим трансплантацию легких, у которых развился СОБ. В этой рекомендации отражена уверенность членов Комитета, что важность сохранения легочной функции и снижения летальности превышает риск нетяжелых желудочно-кишечных нарушений, снижения слуха, колонизации азитромицин-резистентными микроорганизмами, редких фатальных аритмий и аллергических реакций. Рекомендация условная, потому что очень низкая уверенность авторов в надежности опубликованных результатов создает невысокую уверенность в том, что преимущества терапии (улучшение легочной функции и снижение летальности) превышают потенциальный риск побочных эффектов (тошнота, диарея, фатальные аритмии, снижение слуха, колонизация резистентными к азитромицину микроорганизмами и аллергические реакции).

Рекомендация 5

Для реципиентов легочных трансплантатов со снижением ОФВ₁, соответствующим началу СОБ, предлагается терапия азитромицином (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большее значение предотвращению дальнейшего снижения легочной функции и возможному снижению летальности и меньшее — побочным эффектам.

Примечание: азитромицин обычно назначается перорально по 250 мг в сутки в течение 5 дней и затем по 250 мг 3 раза в неделю непрерывно как минимум в течение 3 мес. Кроме того, остается неясным:

- как долго следует продолжать лечение азитромицином после достижения положительного результата;
- следует ли прекращать эту терапию при отсутствии улучшения легочной функции в течение указанного периода.

Антирефлюксное хирургическое лечение. Патологический ГЭР (диагностируемый в большинстве исследований с помощью пищеводной зондовой рН-метрии) значительно распространен у больных с поздними стадиями легочных заболеваний и у реципиентов после трансплантации легких [65, 66, 68, 121–126].

ГЭР является фактором риска СОБ [65–67, 127, 128]. По этой причине члены Комитета в своих клиниках, как правило, обследуют больных с началом СОБ для исключения ГЭР. Исследование двигательной активности проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта и измерение рН / импеданса помогает выявить нарушения моторики и патологический кислотный / некислотный ГЭР [129]. Кроме того, показателем микроаспирации или ГЭР считается появление в БАС маркеров аспирации (например, липидов, пепсина и желчных кислот) [66, 130, 131]. Однако необходимы дополнительные исследования для установления корреляции между маркерами аспирации в БАЛ, ГЭР и СОБ для выявления групп больных, перенесших трансплантацию, у которых могут быть эффективными такие вмешательства, как лапароскопическая фундопликация.

Антирефлюксное хирургическое лечение (например, фундопликация по Ниссену или Тупе) может быть безопасно выполнено у кандидатов на трансплантацию с поздними стадиями хронических легочных заболеваний или у перенесших трансплантацию легких с подтвержденным ГЭР [123, 124, 127–129, 132–138]; тем самым предотвращаются дальнейший рефлюкс и аспирация желудочного содержимого и связанные с ними осложнения.

Выявлено 3 наблюдательных исследования и 5 серий случаев, в которых сообщается о влиянии антирефлюксного хирургического лечения на легочную функцию и летальность больных, перенесших трансплантацию легких. В 7 из 8 исследований показано, что после антирефлюксного хирургического лечения ОФВ₁ улучшился (в т. ч. в 2 исследованиях, выполненных прицельно с участием больных СОБ, перенесших трансплантацию легких); в 2 исследованиях повысилась долговременная выживаемость (табл. S7a в дополнительных онлайн-материалах).

Что касается безопасности антирефлюксного хирургического лечения, в 1 наблюдательном исследовании и 3 сериях случаев сообщается о суммарной частоте осложнений < 5 %. Аналогично, в 1 наблюдательном исследовании и 6 сериях случаев периоперационная летальность суммарно составила < 1 %. В 3 других сериях случаев установлено, что у 6–14 % больных развилась постоперационная дисфагия (см. табл. S7a в дополнительных онлайн-материалах). Также существуют косвенные доказательства безопасности антирефлюксного хирургического лечения, экстраполированные из исследований с участием пациентов с ГЭР, не имеющих отношения к трансплантации. В одном из систематических обзоров в результате метаанализа 3 рандомизированных исследований у больных с ГЭР без трансплантации легких ($n = 111$), которым была выполнена фундопликация по Ниссену, показано, что интраоперационные осложнения (кровотечение, разрывы капсулы печени и селезенки, перфорация желудка) возникали у 18 % больных, а дисфагия развилась у 14 % [139]. Периоперационные летальные исходы не зарегистрированы. В аналогичном систематическом обзоре по результатам метаанализа 5 рандоми-

зированных исследований у больных с ГЭР без трансплантации ($n = 388$) показано, что периоперационные осложнения возникали у 14 %, дисфагия — у 17 % [140], также при отсутствии периоперационной летальности.

Мнения о том, насколько частота периоперационных осложнений у посттрансплантационных больных с ГЭР, перенесших антирефлюксное хирургическое лечение, выше, чем у таких же больных без трансплантации, расходятся. В одном ретроспективном когортном исследовании ($n = 52$) не выявлено различия в размерах кровопотери, длительности операции, пребывания в стационаре, частоте осложнений и повторных госпитализаций [135]. Однако в ретроспективном когортном исследовании ($n = 28$) пациенты, перенесшие трансплантацию легких, в отличие от лиц без трансплантации, дольше находились в стационаре в послеоперационном периоде (2,9 дня vs 0,7 дня), у них отмечалась более высокая частота повторных госпитализаций в течение 30 дней (25 % vs 3,2 %) [23].

Уверенность в надежности опубликованных результатов о влиянии антирефлюксного хирургического лечения на легочную функцию, летальность и периоперационные осложнения очень низка, т. к. эти результаты были получены в наблюдательных исследованиях и сериях случаев, выполненных в косвенных популяциях (в большинстве исследований участвовали пациенты с ГЭР после трансплантации легких, но не во всех случаях с СОБ), и опубликованные результаты недостаточно надежны за счет малого числа соответствующих наблюдений (табл. S7b в дополнительных онлайн-материалах).

Больные с ГЭР, перенесшие трансплантацию легких, у которых регистрируется снижение ОФВ₁, соответствующее началу СОБ, должны быть направлены на фундопликацию. Это утверждение основано на опыте членов Комитета, что при фундопликации может улучшиться легочная функция и снизиться летальность при низком риске периоперационных осложнений. Эта рекомендация условная, т. к. очень низкое качество доступных доказательств создает слабую уверенность в том, что ожидаемые результаты превысят нежелательные последствия.

Рекомендация 6

Больным со сниженным ОФВ₁, соответствующим началу СОБ и подтвержденным ГЭР, которые перенесли трансплантацию легких, рекомендуется консультация хирурга с соответствующим опытом работы для обсуждения вопроса о фундопликации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации придается большее значение снижению риска дальнейшего ухудшения легочной функции и возможной летальности и меньшее — недопущению хирургических осложнений.

Примечание: фундопликация по Ниссену изучена больше, чем по Тупе, однако нет оснований считать один вариант более эффективным, чем другой, поэтому выбор методики остается за хирургом.

Ретрансплантация. Результаты ретрансплантации исследованы в многочисленных одноцентровых наблюдательных исследованиях и сериях случаев [141–147]. В последние годы выживаемость значительно улучшилась [145, 146] и результаты ретрансплантации, выполненной в центрах с соответствующим опытом у тщательно отобранных больных СОБ (по критериям, принятым для первичной трансплантации), приближаются к таковым при первичной трансплантации [142, 148].

Поиск литературы выявил четыре наблюдательных исследования и три серии случаев, в которых сообщается о влиянии ретрансплантации на легочную функцию и выживаемость [141–147]. Если говорить о легочной функции, что устранение СОБ после ретрансплантации наблюдалось у 85–90 % больных СОБ через 1 год, у 70–77 % – через 2–3 года и у 50–77 % – через 4–5 лет. У перенесших ретрансплантацию по поводу СОБ отмечен более высокий риск его рецидива, чем в случаях ретрансплантации по другим причинам, однако остается неясным, насколько риск СОБ у таких больных выше, чем после первичной трансплантации, т. к. результаты противоречивы. Выживаемость после ретрансплантации по поводу СОБ составляет 60–78 % через 1 год, 53–64 % – через 2 года и 44–61 % – через 5 лет. Выживаемость после ретрансплантации по поводу СОБ выше, чем после ретрансплантации по другим причинам, но ниже, чем после первичной трансплантации (табл. S8a в дополнительных онлайн-материалах).

Безопасность ретрансплантации изучена мало. Исследования, в которых сообщалось бы о периоперационных осложнениях ретрансплантации, отсутствуют и только в 1 наблюдательном исследовании [147] сообщалось о периоперационной летальности. В этом исследовании зарегистрировано 39 (10 %) летальных исходов в течение 180 дней из 389 случаев ретрансплантации. Причинами смерти были инфекция, дыхательная и полиорганная недостаточность. У перенесших ретрансплантацию отмечен повышенный риск летального исхода в послеоперационном периоде по сравнению с больными после первичной трансплантации (см. табл. S8a в дополнительных онлайн-материалах). Уверенность в надежности данных об устранении СОБ, выживаемости и периоперационной летальности после ретрансплантации (т. е. качество доказательств) очень низка в связи с тем, что эти результаты получены в наблюдательных исследованиях и описаниях случаев с соответствующими недостатками, чаще всего отмечался косвенный характер изучаемой популяции (табл. S8b в дополнительных онлайн-материалах).

При поздних стадиях рефрактерного СОБ пациентов следует направлять к трансплантологу для обсуждения вопроса о ретрансплантации по 2 причинам: во-первых, ретрансплантация обычно остается единственной надеждой на выживание, поскольку альтернативные методы лечения не дали эффекта; во-вторых, в случае ретрансплантации может улучшиться выживаемость, которая без ретрансплантации составляет 51 % через 3 года при всех стадиях

СОБ [32] и значительно ниже у больных с тяжелым СОБ, нуждающихся в ретрансплантации (обычно классифицируется как III стадия). Эти данные основаны на наблюдаемом 2–3-кратном повышении риска летального исхода при прогрессировании СОБ от одной стадии к другой (т. е. от I ко II стадии и от II к III стадии) [23, 32]. Недавно опубликовано сообщение о том, что летальность при ранних и поздних стадиях СОБ существенно различается: риск смерти тем ниже, чем позже начался СОБ после трансплантации (< 1 года, 1–2 года, 2–3 года и > 3 лет) [149]. Предполагается, что у реципиентов с более ранним началом СОБ особенно высок риск неблагоприятного прогноза выживаемости. Данная рекомендация – условная в связи с очень низким качеством существующих доказательств, которые дают слабую уверенность в том, что ожидаемые результаты (т. е. потенциальное снижение летальности) превысят нежелательные последствия (т. е. повышение риска рецидива СОБ, периоперационная летальность, потребление ресурсов здравоохранения). Таким образом, принятие решения зависит от клинической ситуации.

Рекомендация 7

Для перенесших трансплантацию легких с поздними стадиями СОБ, рефрактерного к другим методам лечения, рекомендуется консультация хирурга-трансплантолога для решения вопроса о ретрансплантации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

Значение: в этой рекомендации основное значение придается снижению риска хирургических осложнений (в т. ч. летальности), рецидивов СОБ и потребления медицинских ресурсов.

Примечание: решение вопроса о ретрансплантации принимается по тем же критериям, как и при первичной трансплантации.

Ключевые нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований

Основные нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований приведены в табл. 8. Несмотря на определение многочисленных факторов риска, связанных с началом СОБ, конкретные механизмы развития СОБ в легочном трансплантате остаются неясными, также предстоит раскрыть и основные медиаторы повреждения дыхательных путей, на которые может быть направлена специфическая терапия. Снижение легочной функции, типичное для СОБ, может быть вызвано разными механизмами. Необходимы дополнительные исследования для установления сложных гистопатологических изменений, развивающихся при дисфункции легочного трансплантата, а также для описания фенотипов СОБ, которые могли бы быть дифференцированы на основе клинических, гистопатологических и / или патогенетических механизмов. Поскольку сегодня существуют методы лечения, способные повлиять на течение СОБ, необходимы не только надежные маркеры начальных стадий

заболевания для повышения эффективности терапии, но и клинические рекомендации по диагностике патологического ГЭР и отбору больных для антирефлюксного хирургического лечения с целью предотвращения и лечения СОБ. Кроме того, необходимо разработка оптимальных подходов к наблюдению больных, перенесших трансплантацию легких (роль бронхоскопии с ТББ у клинически стабильных реципиентов, скрининг вновь появившихся антител к антигенам HLA, развитие гуморального отторжения).

Сегодня существует много сложных вопросов, которые предстоит решить с помощью дополнительных исследований: тактика ведения реципиентов со значительной вариабельностью показателей легочной функции; классификация больных с критериями СОБ, но впоследствии достигших значительного клинического и функционального улучшения на фоне лечения (например, после терапии азитромицином или фундопликации) и более не соответствующих критериям СОБ; снижение ОФВ₁, соответствующее критериям СОБ, при наличии инфекции трансплантата. Действительно, инфекция (например, хроническая бактериальная) может существовать одновременно с ОБ, и диагноз СОБ может стать очевидным только по истечении определенного времени, например, через 3–6 мес., когда инфекция исчезнет или будет адекватно подавлена, но функция трансплантата не улучшится должным образом. Необходимо изучить роль ингаляционных антибакте-

риальных препаратов в профилактике и лечении бактериальной инфекции как средства предотвращения или лечения СОБ.

Следует развивать современные знания о влиянии клеточного старения трансплантата (ускоренного старения) на его функцию и риск развития СОБ, а также о роли интерлейкина-17 [150–156], аутоиммунных механизмов, популяций регуляторных лимфоцитов [157–163], нейтрофильного ответа и механизмов, приводящих к фиброзу дыхательных путей при гипотетическом феномене эпителиально-мезенхимальной трансформации (который пока остается гипотетическим и недостаточно хорошо доказан на моделях животных) [164–167]. При помощи этой информации возможно разработать новые методы терапии, направленные на предотвращение и лечение СОБ. Необходимы усовершенствованные модели ОБ на животных, с помощью которых, вероятно, улучшится понимание роли этих и других феноменов в появлении, прогрессировании, профилактике и лечении ОБ, возникающего после трансплантации легких.

При использовании новых методов улучшения состояния трансплантата, таких как перфузия легких *ex vivo* (EVLP) [168–172], может уменьшиться дисфункция легочного трансплантата, снижаются риск ПДТ, частота и тяжесть СОБ, но данные о влиянии EVLP на риск развития СОБ пока отсутствуют. Усиленная иммуносупрессия с тотальным облучением лимфоцитов [173, 174] или экстракорпоральный

Таблица 8
Ключевые нерешенные вопросы и направления дальнейших исследований
Table 8
Key unanswered questions and research needs

Каковы роль и механизмы аллоиммунного и аутоиммунного ответа в патогенезе СОБ?
Играет ли роль в появлении и прогрессировании СОБ антитело-индуцированное отторжение?
Каково значение вновь появляющихся антител к антигенам HLA в патогенезе СОБ? Когда и как следует мониторировать и лечить это состояние?
Можно ли с помощью специфических биомаркеров надежно выявлять и прогнозировать повышение риска развития СОБ и использовать их для диагностики раннего (доклинического) СОБ?
Можно ли выделить специфические фенотипы СОБ, которые будут использоваться для прогноза течения болезни и эффективности терапии?
При использовании каких иммуносупрессоров или их комбинаций в посттрансплантационном периоде наиболее эффективно предотвращается развитие СОБ, улучшается функция трансплантата и выживаемость больных?
Может ли какая-либо специфическая терапия, назначенная на ранних стадиях, оказать влияние на течение СОБ?
Если больным с поздними стадиями СОБ выполнена ретрансплантация, существует ли повышение риска отторжения и / или ОБ?
Можно ли ослабить иммуносупрессивную терапию больным, хорошо переносящим посттрансплантационный период?
Можно ли снизить риск СОБ при помощи терапии, повышающей устойчивость к аутоантигенам (например, к коллагену V) или стимулирующей регуляторные Т- и В-клетки для усиления и поддержания высокой иммунной толерантности?
Можно ли снизить риск развития СОБ с помощью EVLP, используемой для улучшения состояния легочного трансплантата?
Какова оптимальная частота спирометрического контроля, при которой улучшается ранняя диагностика СОБ?
Направления дальнейших исследований
Многоцентровые клинические исследования для выявления и изучения факторов риска СОБ
Многоцентровые клинические исследования для оценки потенциальных методов лечения СОБ, а также стратегий его профилактики
Дополнительные исследования механизмов и фенотипов СОБ (модели на животных и исследования с участием больных, перенесших трансплантацию легких)
Клинические рекомендации для оптимальной диагностики патологического ГЭР и отбора больных для антирефлюксного хирургического лечения для профилактики и лечения СОБ
Поиск оптимального подхода к мониторингованию состояния трансплантата (роль бронхоскопии с ТББ у клинически стабильных реципиентов, скрининг вновь появившихся антител к антигенам HLA, развитие гуморального отторжения)
Разработка усовершенствованных и других лабораторных моделей ОБ на животных для лучшего понимания его патогенеза и поиск ключевых медиаторов воспаления и фиброза в дыхательных путях

фотоферез [175, 176] могут оказать положительное влияние на снижение легочной функции, обусловленное СОБ, но у данных методов, помимо высокой стоимости, имеются значительные побочные эффекты, поэтому нужны дополнительные клинические исследования для уточнения их эффективности при СОБ. В одноцентровых исследованиях показано, что в профилактике и лечении СОБ также могут играть роль другие иммуносупрессивные препараты, такие как сиролимус [177], алемтузумаб [178, 179] или антитимоцитарный глобулин [180], но для уточнения места этих препаратов и альтернативных методов долговременной поддерживающей иммуносупрессии (например, ингибитора рецепторов mTOR эверолимуса) в профилактике и лечении СОБ нужны дополнительные исследования. Наконец, необходимы многоцентровые исследования для установления оптимальных режимов иммуносупрессивной терапии, при помощи которой было бы возможно адекватно предотвратить острую и хроническую дисфункцию трансплантата без чрезмерного риска инфекции или других нежелательных побочных эффектов. Для проведения клинических исследований хорошей статистической мощности необходимо сотрудничество между трансплантационными центрами.

Заключение

Целью создания данных Клинических рекомендаций является расширение знаний врачей-трансплантологов и врачей других клинических специальностей по диагностике и ведению пациентов с СОБ и помощь в принятии клинических решений при подозрении на это заболевание. Рекомендации представляют собой комбинацию опубликованных сведений и клинического опыта экспертов в области трансплантации легких. Таким образом, эти рекомендации могут использоваться повсеместно для стандартизации ведения больных с СОБ. Данные рекомендации являются стимулом к проведению новых клинических исследований с участием перенесших трансплантацию легких больных с развившимся в отдаленные сроки снижением функции легочного трансплантата.

Литература / References

1. Burke C.M., Theodore J., Dawkins K.D. et al. Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplant recipients. *Chest*. 1984; 86: 824–829.
2. Christie J.D., Edwards L.B., Aurora P. et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report-2009. *J. Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 1031–1049.
3. The International Society for Heart and Lung Transplantation. www.ishlt.org
4. Cooper J.D., Billingham M., Egan T. et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts.

- International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 1993; 12: 713–716.
5. Estenne M., Maurer J.R., Boehler A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J. Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 297–310.
6. Bando K., Paradis I.L., Similo S. et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. An analysis of risk factors and management. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1995; 110: 4–13.
7. Reichenspurner H., Girgis R.E., Robbins R.C. et al. Stanford experience with obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation. *Ann. Thorac. Surg*. 1996; 62: 1467–1472.
8. Kramer M.R., Stoeck C., Whang J.L. et al. The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy. *J. Heart Lung Transplant*. 1993; 12: 675–681.
9. Pomerance A., Madden B., Burke M.M. et al. Transbronchial biopsy in heart and lung transplantation: clinicopathologic correlations. *J. Heart Lung Transplant*. 1995; 14: 761–773.
10. Chamberlain D., Maurer J., Chaparro C. et al. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 1994; 13: 963–971.
11. Burton C.M., Iversen M., Carlsen J. et al. Acute cellular rejection is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome independent of post-transplant baseline FEV₁. *J. Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 888–893.
12. Schulman L.L., Weinberg A.D., McGregor C. et al. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157: 1833–1837.
13. Burlingham W.J., Love R.B., Jankowska-Gan E. et al. IL-17-dependent cellular immunity to collagen type V predisposes to obliterative bronchiolitis in human lung transplants. *J. Clin. Invest*. 2007; 117: 3498–3506.
14. Belperio J.A., Weigt S., Fishbein M.C. et al. Chronic lung allograft rejection: mechanisms and therapy. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2009; 6: 108–121.
15. Weigt S.S., Wallace W.D., Derhovanessian A. et al. Chronic allograft rejection: epidemiology, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 31: 189–207.
16. Verleden G.M., Vos R., De Vleeschauwer S.I. et al. Obliterative bronchiolitis following lung transplantation: from old to new concepts? *Transpl. Int*. 2009; 22: 771–779.
17. Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174: 605–614.
18. Sato M., Waddell T.K., Wagnetz U. et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J. Heart Lung Transplant*. 2011; 30: 735–742.
19. Lama V.N., Murray S., Lonigro R.J. et al. Course of FEV₁ after onset of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 175: 1192–1198.
20. Woodrow J.P., Shlobin O.A., Barnett S.D. et al. Comparison of bronchiolitis obliterans syndrome to other forms of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2010; 29: 1159–1164.

21. Jackson C.H., Sharples L.D., McNeil K. et al. Acute and chronic onset of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS): are they different entities? *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 658–666.
22. Brugière O., Pessione F., Thabut G. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after single-lung transplantation: impact of time to onset on functional pattern and survival. *Chest.* 2002; 121: 1883–1889.
23. Burton C.M., Carlsen J., Mortensen J. et al. Long-term survival after lung transplantation depends on development and severity of bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 681–686.
24. Nathan S.D., Ross D.J., Belman M.J. et al. Bronchiolitis obliterans in single-lung transplant recipients. *Chest.* 1995; 107: 967–972.
25. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Ottevaere A. et al. Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer? *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 1358–1368.
26. Gottlieb J., Szangolies J., Koehnlein T. et al. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2008; 85: 36–41.
27. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Verleden S.E. et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 164–172.
28. Stewart S., Fishbein M.C., Snell G.I. et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1229–1242.
29. Keller C.A., Cagle P.T., Brown R.W. et al. Bronchiolitis obliterans in recipients of single, double, and heart-lung transplantation. *Chest.* 1995; 107: 973–980.
30. Girgis R.E., Tu I., Berry G.J. et al. Risk factors for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1996; 15: 1200–1208.
31. Kroshus T.J., Kshetry V.R., Savik K. et al. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 114: 195–202.
32. Heng D., Sharples L.D., McNeil K. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17: 1255–1263.
33. Husain A.N., Siddiqui M.T., Holmes E.W. et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 829–833.
34. El-Gamel A., Sim E., Hasleton P. et al. Transforming growth factor beta (TGF- β) and obliterative bronchiolitis following pulmonary transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1999; 18: 828–837.
35. Sharples L.D., McNeil K., Stewart S. et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 271–281.
36. Burton C.M., Iversen M., Scheike T. et al. Is lymphocytic bronchiolitis a marker of acute rejection? An analysis of 2,697 transbronchial biopsies after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 1128–1134.
37. Glanville A.R., Aboyoun C.L., Havryk A. et al. Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1033–1040.
38. Ross D.J., Marchevsky A., Kramer M. et al. "Refractoriness" of airflow obstruction associated with isolated lymphocytic bronchiolitis / bronchitis in pulmonary allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 832–838.
39. Guilinger R.A., Paradis I.L., Dauber J.H. et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 2037–2043.
40. Levine S.M., Transplant / Immunology Network of the American College of Chest. Physicians. A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest.* 2004; 125: 1224–1238.
41. Hopkins P.M., Aboyoun C.L., Chhajed P.N. et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1022–1026.
42. Hachem R.R., Khalifah A.P., Chakinala M.M. et al. The significance of a single episode of minimal acute rejection after lung transplantation. *Transplantation.* 2005; 80: 1406–1413.
43. Khalifah A.P., Hachem R.R., Chakinala M.M. et al. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2022–2030.
44. Palmer S.M., Davis R.D., Hadjiladis D. et al. Development of an antibody specific to major histocompatibility antigens detectable by flow cytometry after lung transplant is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 2002; 74: 799–804.
45. Lau C.L., Palmer S.M., Posther K.E. et al. Influence of panel-reactive antibodies on posttransplant outcomes in lung transplant recipients. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1520–1524.
46. Girnita A.L., Duquesnoy R., Yousem S.A. et al. HLA-specific antibodies are risk factors for lymphocytic bronchiolitis and chronic lung allograft dysfunction. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 131–138.
47. Sundaresan S., Mohanakumar T., Smith M.A. et al. HLA-A locus mismatches and development of antibodies to HLA after lung transplantation correlate with the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 1998; 65: 648–653.
48. Jaramillo A., Smith M.A., Phelan D. et al. Development of ELISA-detected anti-HLA antibodies precedes the development of bronchiolitis obliterans syndrome and correlates with progressive decline in pulmonary function after lung transplantation. *Transplantation.* 1999; 67: 1155–1161.
49. Bharat A., Narayanan K., Street T. et al. Early posttransplant inflammation promotes the development of alloimmunity and chronic human lung allograft rejection. *Transplantation.* 2007; 83: 150–158.
50. Bharat A., Kuo E., Stewart N. et al. Immunological link between primary graft dysfunction and chronic lung allograft rejection. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 189–195.
51. Daud S.A., Yusen R.D., Meyers B.F. et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 507–513.
52. Huang H.J., Yusen R.D., Meyers B.F. et al. Late primary graft dysfunction after lung transplantation and bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 2454–2462.
53. Botha P., Archer L., Anderson R.L. et al. Pseudomonas aeruginosa colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation.* 2008; 85: 771–774.

54. Vos R., Vanaudenaerde B.M., De Vleeschauwer S.I. et al. De novo or persistent pseudomonal airway colonization after lung transplantation: importance for bronchiolitis obliterans syndrome? *Transplantation*. 2008; 86: 624–625.
55. Gottlieb J., Mattner F., Weissbrodt H. et al. Impact of graft colonization with Gram-negative bacteria after lung transplantation on the development of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients with cystic fibrosis. *Respir. Med.* 2009; 103: 743–749.
56. Keenan R.J., Lega M.E., Dummer J.S. et al. Cytomegalovirus serologic status and postoperative infection correlated with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation*. 1991; 51: 433–438.
57. Smith M.A., Sundaresan S., Mohanakumar T. et al. Effect of development of antibodies to HLA and cytomegalovirus mismatch on lung transplantation survival and development of bronchiolitis syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 116: 812–820.
58. Engelmann I., Welte T., Fühner T. et al. Detection of Epstein-Barr virus DNA in peripheral blood is associated with the development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J. Clin. Virol.* 2009; 45: 47–53.
59. Kumar D., Erdman D., Keshavjee S. et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2031–2036.
60. Bridges N.D., Spray T.L., Collins M.H. et al. Adenovirus infection in the lung results in graft failure after lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 116: 617–623.
61. Khalifah A.P., Hachem R.R., Chakinala M.M. et al. Respiratory viral infections are a distinct risk for bronchiolitis obliterans syndrome and death. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 181–187.
62. Billings J.L., Hertz M.I., Savik K. et al. Respiratory viruses and chronic rejection in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 559–566.
63. Vilchez R.A., Dauber J., McCurry K. et al. Parainfluenza virus infection in adult lung transplant recipients: an emergent clinical syndrome with implications on allograft function. *Am. J. Transplant.* 2003; 3: 116–120.
64. Palmer S.M. Jr, Henshaw N.G., Howell D.N. et al. Community respiratory viral infection in adult lung transplant recipients. *Chest*. 1998; 113: 944–950.
65. D'Ovidio F., Singer L.G., Hadjiliadis D. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80: 1254–1260.
66. Blondeau K., Mertens V., Vanaudenaerde B.A. et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 707–713.
67. King B.J., Iyer H., Leidi A.A. et al. Gastroesophageal reflux in bronchiolitis obliterans syndrome: a new perspective. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 870–875.
68. Hadjiliadis D., Duane Davis R., Steele M.P. et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin. Transplant.* 2003; 17: 363–368.
69. Valentine V.G., Gupta M.R., Walker J.E. Jr et al. Effect of etiology and timing of respiratory tract infections on development of bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 163–169.
70. Weigt S.S., Elashoff R.M., Huang C. et al. Aspergillus colonization of the lung allograft is a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 1903–1911.
71. Weigt S.S., Copeland C.A., Derhovanessian A. et al. Colonization with small conidia Aspergillus species is associated with bronchiolitis obliterans syndrome: a two-center validation study. *Am. J. Transplant.* 2013; 13: 919–927.
72. Gandhi M.K., Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect. Dis.* 2004; 4: 725–738.
73. Ibrahim L., Dominguez M., Yacoub M. Primary human adult lung epithelial cells in vitro: response to interferon- γ and cytomegalovirus. *Immunology*. 1993; 79: 119–124.
74. Geist L.J., Dai L.Y. Cytomegalovirus modulates interleukin-6 gene expression. *Transplantation*. 1996; 62: 653–658.
75. Vos R., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J. et al. Transient airway colonization is associated with airway inflammation after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 1278–1287.
76. Bobadilla J.L., Jankowska-Gan E., Xu Q. et al. Reflux-induced collagen type V sensitization: potential mediator of bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest*. 2010; 138: 363–370.
77. Saini D., Weber J., Ramachandran S. et al. Alloimmunity-induced autoimmunity as a potential mechanism in the pathogenesis of chronic rejection of human lung allografts. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 624–631.
78. Henke J.A., Golden J.A., Yelin E.H. et al. Persistent increase of BAL neutrophils as a predictor of mortality following lung transplant. *Chest*. 1999; 115: 403–409.
79. Meyer K.C., Nunley D.R., Dauber J.H. et al. Neutrophils, unopposed neutrophil elastase, and α_1 -antiprotease defenses following human lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 97–102.
80. Reynaud-Gaubert M., Marin V., Thirion X. et al. Upregulation of chemokines in bronchoalveolar lavage fluid as a predictive marker of post-transplant airway obliteration. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21: 721–730.
81. DiGiovine B., Lynch J.P. 3rd, Martinez F.J. et al. Bronchoalveolar lavage neutrophilia is associated with obliterative bronchiolitis after lung transplantation: role of IL-8. *J. Immunol.* 1996; 157: 4194–4202.
82. Neurohr C., Huppmann P., Leuchte H. et al. Human herpesvirus 6 in bronchoalveolar lavage fluid after lung transplantation: a risk factor for bronchiolitis obliterans syndrome? *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 2982–2991.
83. Schloma J., Slebos D.J., Boezen H.M. et al. Eosinophilic granulocytes and interleukin-6 level in bronchoalveolar lavage fluid are associated with the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2221–2225.
84. Lama V.N., Murray S., Mumford J.A. et al. Prognostic value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p in single lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 379–383.
85. Hachem R.R., Chakinala M.M., Yusen R.D. et al. The predictive value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 468–472.
86. Nathan S.D., Barnett S.D., Wohlrab J. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome: utility of the new guidelines in single lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 427–432.
87. Morrish W.F., Herman S.J., Weisbrod G.L. et al. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: findings at chest radiography and high resolution CT. The Toronto Lung Transplant Group. *Radiology*. 1991; 179: 487–490.

88. Kundu S., Herman S.J., Larhs A. et al. Correlation of chest radiographic findings with biopsy-proven acute lung rejection. *J. Thorac. Imaging.* 1999; 14: 178–184.
89. Collins J. Imaging of the Chest. after lung transplantation. *J. Thorac. Imaging.* 2002; 17: 102–112.
90. Leung A.N., Fisher K., Valentine V. et al. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: detection using expiratory HRCT. *Chest.* 1998; 113: 365–370.
91. Bankier A.A., Van Muylem A., Knoop C. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology.* 2001; 218: 533–539.
92. Lee E.S., Gotway M.B., Reddy G.P. et al. Early bronchiolitis obliterans following lung transplantation: accuracy of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology.* 2000; 216: 472–477.
93. Berstad A.E., Aaløkken T.M., Kolbenstvedt A. et al. Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *Eur. J. Radiol.* 2006; 58: 124–131.
94. Konen E., Gutierrez C., Chaparro C. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thinsection CT findings predict disease before its clinical appearance? *Radiology.* 2004; 231: 467–473.
95. Tepper R.S., Reister T. Forced expiratory flows and lung volumes in normal infants. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 15: 357–361.
96. Castile R., Filbrun D., Flucke R. et al. Adult-type pulmonary function tests in infants without respiratory disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 30: 215–227.
97. Siegel M.J., Bhalla S., Gutierrez F.R. et al. Post-lung transplantation bronchiolitis obliterans syndrome: usefulness of expiratory thin-section CT for diagnosis. *Radiology.* 2001; 220: 455–462.
98. Buttgereit F., da Silva J.A., Boers M. et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 718–722.
99. Ross D.J., Lewis M.I., Kramer M. et al. FK 506 "rescue" immunosuppression for obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Chest.* 1997; 112: 1175–1179.
100. Borro J.M., Bravo C., Solè A. et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplant. Proc.* 2007; 39: 2416–2419.
101. Knoop C., Antoine M., Vachiéry J.L. et al. FK 506 rescue therapy for irreversible airway rejection in heart-lung transplant recipients: report on five cases. *Transplant. Proc.* 1994; 26: 3240–3241.
102. Reichenspurner H., Meiser B.M., Kur F. et al. First experience with FK 506 for treatment of chronic pulmonary rejection. *Transplant. Proc.* 1995; 27: 2009.
103. Kesten S., Chaparro C., Scavuzzo M. et al. Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 1997; 16: 905–912.
104. Mentzer R.M. Jr, Jahania M.S., Lasley R.D. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Study Group. *Transplantation.* 1998; 65: 109–113.
105. Revell M.P., Lewis M.E., Llewellyn-Jones C.G. et al. Conservation of small-airway function by tacrolimus / cyclosporine conversion in the management of bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2000; 19: 1219–1223.
106. Fieguth H.G., Krueger S., Wiedenmann D.E. et al. Tacrolimus for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome after unilateral and bilateral lung transplantation. *Transplant. Proc.* 2002; 34: 1884.
107. Cairn J., Yek T., Banner N.R. et al. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 50–57.
108. Sarahrudi K., Estenne M., Corris P. et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127: 1126–1132.
109. Webster A., Woodroffe R.C., Taylor R.S. et al. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 4: CD003961.
110. Gerhardt S.G., McDyer J.F., Girgis R.E. et al. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 121–125.
111. Verleden G.M., Dupont L.J. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation.* 2004; 77: 1465–1467.
112. Yates B., Murphy D.M., Forrest I.A. et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 772–775.
113. Shitrit D., Bendayan D., Gidon S. et al. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24: 1440–1443.
114. Verleden G.M., Vanaudenaerde B.M., Dupont L.J. et al. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 566–570.
115. Porhownik N.R., Batobara W., Kepron W. et al. Effect of maintenance azithromycin on established bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant patients. *Can. Respir. J.* 2008; 15: 199–202.
116. Jain R., Hachem R.R., Morrell M.R. et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 531–537.
117. Panpanich R., Lertrakarnnon P., Laopaiboon M. Azithromycin for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 1: CD001954.
118. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1704–1712.
119. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm Date last accessed: September 11, 2013. Date last updated: March 18, 2013.
120. Albert R.K., Connett J., Bailey W.C. et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 689–698.
121. Young L.R., Hadjiliadis D., Davis R.D. et al. Lung transplantation exacerbates gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 2003; 124: 1689–1693.
122. Sweet M.P., Patti M.G., Leard L.E. et al. Gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 133: 1078–1084.
123. Linden P.A., Gilbert R.J., Yeap B.Y. et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease

- awaiting transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 131: 438–446.
124. Gasper W.J., Sweet M.P., Hoopes C. et al. Antireflux surgery for patients with end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Surg. Endosc.* 2008; 22: 495–500.
 125. Benden C., Aurora P., Curry J. et al. High prevalence of gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 68–71.
 126. O'Halloran E.K., Reynolds J.D., Lau C.L. et al. Laparoscopic Nissen fundoplication for treating reflux in lung transplant recipients. *J. Gastrointest. Surg.* 2004; 8: 132–137.
 127. Davis R.D. Jr, Lau C.L., Eubanks S. et al. Improved lung allograft function after fundoplication in patients with gastroesophageal reflux disease undergoing lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 125: 533–542.
 128. Cantu E. 3rd, Appel J.Z. 3rd, Hartwig M.G. et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper. Early fundoplication prevents chronic allograft dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: 1142–1151.
 129. Davis C.S., Gagermeier J., Dilling D. et al. A review of the potential applications and controversies of non-invasive testing for biomarkers of aspiration in the lung transplant population. *Clin. Transplant.* 2010; 24: E54–E61.
 130. D'Ovidio F., Mura M., Tsang M. et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 1144–1152.
 131. Hopkins P.M., Kermeen F., Duhig E. et al. Oil red O stain of alveolar macrophages is an effective screening test for gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 859–864.
 132. Lau C.L., Palmer S.M., Howell D.N. et al. Laparoscopic antireflux surgery in the lung transplant population. *Surg. Endosc.* 2002; 16: 1674–1678.
 133. Zheng C., Kane T.D., Kurland G. et al. Feasibility of laparoscopic Nissen fundoplication after pediatric lung or heartlung transplantation: should this be the standard? *Surg. Endosc.* 2011; 25: 249–254.
 134. Burton P.R., Button B., Brown W. et al. Medium-term outcome of fundoplication after lung transplantation. *Dis. Esophagus.* 2009; 22: 642–648.
 135. Fisichella P.M., Davis C.S., Gagermeier J. et al. Laparoscopic antireflux surgery for gastroesophageal reflux disease after lung transplantation. *J. Surg. Res.* 2011; 170: e279–e286.
 136. Hartwig M.G., Anderson D.J., Onaitis M.W. et al. Fundoplication after lung transplantation prevents the allograft dysfunction associated with reflux. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92: 462–468.
 137. Hoppo T., Jarido V., Pennathur A. et al. Antireflux surgery preserves lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Arch. Surg.* 2011; 146: 1041–1047.
 138. Fisichella P.M., Davis C.S., Lundberg P.W. et al. The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. *Surgery.* 2011; 150: 598–606.
 139. Wang Z., Zheng Q., Jin Z. Meta-analysis of robot-assisted versus conventional laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *ANZ J. Surg.* 2012; 82: 112–117.
 140. Khatri K., Sajid M.S., Brodrick R. et al. Laparoscopic Nissen fundoplication with or without short gastric vessel division: a meta-analysis. *Surg. Endosc.* 2012; 26: 970–978.
 141. Brugière O., Thabut G., Castier Y. et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long-term follow-up in a series of 15 recipients. *Chest.* 2003; 123: 1832–1837.
 142. Strueber M., Fischer S., Gottlieb J. et al. Long-term outcome after pulmonary retransplantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132: 407–412.
 143. Aigner C., Jaksch P., Taghavi S. et al. Pulmonary retransplantation: is it worth the effort? A long-term analysis of 46 cases. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 60–65.
 144. Osaki S., Maloney J.D., Meyer K.C. et al. Redo lung transplantation for acute and chronic lung allograft failure: longterm follow-up in a single center. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34: 1191–1197.
 145. Novick R.J., Stitt L., Schäfers H.J. et al. Pulmonary retransplantation: does the indication for operation influence postoperative lung function? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112: 1504–1513.
 146. Novick R.J., Stitt L.W., Al-Kattan K. et al. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients. *Pulmonary Retransplant Registry. Ann. Thorac. Surg.* 1998; 65: 227–234.
 147. Kawut S.M., Lederer D.J., Keshavjee S. et al. Outcomes after lung retransplantation in the modern era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 114–120.
 148. Keshavjee S. Retransplantation of the lung comes of age. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 132: 226–228.
 149. Sato M., Ohmori-Matsuda K., Saito T. et al. Time-dependent changes in the risk of death in pure bronchiolitis obliterans syndrome (BOS). *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32: 484–491.
 150. Vanaudenaerde B.M., De Vleeschauwer S.I., Vos R. et al. The role of the IL23 / IL17 axis in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2008; 8: 1911–1920.
 151. Serody J.S., Hill G.R. The IL-17 differentiation pathway and its role in transplant outcome. *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* 2012; 18: S56–S61.
 152. Shilling R.A., Wilkes D.S. Role of Th17 cells and IL-17 in lung transplant rejection. *Semin. Immunopathol.* 2011; 33: 129–134.
 153. Vanaudenaerde B.M., Verleden S.E., Vos R. et al. Innate and adaptive interleukin-17-producing lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: 977–986.
 154. Afzali B., Lombardi G., Lechler R.I. et al. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T-cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 148: 32–46.
 155. Fan L., Benson H.L., Vittal R. et al. Neutralizing IL-17 prevents obliterative bronchiolitis in murine orthotopic lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2011; 11: 911–922.
 156. Vittal R., Fan L., Greenspan D.S. et al. IL-17 induces type V collagen overexpression and EMT via TGF- β dependent pathways in obliterative bronchiolitis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 304: L401–L414.
 157. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006; 441: 235–238.
 158. Neujahr D.C., Larsen C.P. Regulatory T cells in lung transplantation – an emerging concept. *Semin. Immunopathol.* 2011; 33: 117–127.

159. Tiriveedhi V., Takenaka M., Ramachandran S. et al. T regulatory cells play a significant role in modulating MHC class I antibody-induced obliterative airway disease. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 2663–2674.
160. Shi Q., Cao H., Liu J. et al. CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T-cells induced by TGF- β , IL-2 and all-trans retinoic acid attenuate obliterative bronchiolitis in rat trachea transplantation. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11: 1887–1894.
161. Braun R.K., Molitor-Dart M., Wigfield C. et al. Transfer of tolerance to collagen type V suppresses T-helper-cell-17 lymphocyte-mediated acute lung transplant rejection. *Transplantation.* 2009; 88: 1341–1348.
162. Griffin D.O., Rothstein T.L. Human "orchestrator" CD11b⁺ B₁-cells spontaneously secrete interleukin-10 and regulate T-cell activity. *Mol. Med.* 2012; 18: 1003–1008.
163. Li W., Bribiesco A.C., Nava R.G. et al. Lung transplant acceptance is facilitated by early events in the graft and is associated with lymphoid neogenesis. *Mucosal. Immunol.* 2012; 5: 544–554.
164. Ward C., Forrest I.A., Murphy D.M. et al. Phenotype of airway epithelial cells suggests epithelial to mesenchymal cell transition in clinically stable lung transplant recipients. *Thorax.* 2005; 60: 865–871.
165. Hodge S., Holmes M., Banerjee B. et al. Posttransplant bronchiolitis obliterans syndrome is associated with bronchial epithelial to mesenchymal transition. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 727–733.
166. Borthwick L.A., Parker S.M., Brougham K.A. et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and airway remodelling after human lung transplantation. *Thorax.* 2009; 64: 770–777.
167. Gardner A., Fisher A.J., Richter C. et al. The critical role of TAK1 in accentuated epithelial to mesenchymal transition in obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Am. J. Pathol.* 2012; 180: 2293–2308.
168. Cypel M., Yeung J.C., Hirayama S. et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J. Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 1319–1325.
169. Cypel M., Rubacha M., Yeung J. et al. Normothermic ex vivo perfusion prevents lung injury compared to extended cold preservation for transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9: 2262–2269.
170. Ingemansson R., Eyjolfsson A., Mared L. et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 255–260.
171. Aigner C., Slama A., Hötzenecker K. et al. Clinical ex vivo lung perfusion – pushing the limits. *Am. J. Transplant.* 2012; 12: 1839–1847.
172. Zych B., Popov A.F., Stavri G. et al. Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after ex-vivo lung evaluation and reconditioning. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 274–281.
173. Fisher A.J., Rutherford R.M., Bozzino J. et al. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 537–543.
174. Diamond D.A., Michalski J.M., Lynch J.P. et al. Efficacy of total lymphoid irradiation for chronic allograft rejection following bilateral lung transplantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 41: 795–800.
175. Benden C., Speich R., Hofbauer G.F. et al. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation.* 2008; 86: 1625–1627.
176. Morrell M.R., Despotis G.J., Lublin D.M. et al. The efficacy of photopheresis for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 424–431.
177. Cahill B.C., Somerville K.T., Crompton J.A. et al. Early experience with sirolimus in lung transplant recipients with chronic allograft rejection. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: 169–176.
178. Reams B.D., Musselwhite L.W., Zaas D.W. et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 2802–2808.
179. Shyu S., Dew M.A., Pilewski J.M. et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30: 743–754.
180. Cai J., Terasaki P.I. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation.* 2010; 90: 1511–1515.

Поступила 05.08.15
УДК 616.235-002.18-07-08
 Received August, 25, 2015
UDC 616.235-002.18-07-08

Генетические особенности у больных гриппом А / H1N1 / 09, осложненным пневмонией

Е.Н.Романова, А.В.Говорин

ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России: 672020, Чита, ул. Горького 39А

Резюме

Целью исследования явилось выявление особенностей полиморфизмов генов цитокинов (фактор некроза опухоли – TNF G308A, интерлейкины – IL-10 C592A, IL-10 C819T, IL-10 G1082A), гена регуляторной молекулы воспаления (CD14 C159T) и регуляции сосудистого тонуса (eNOS C786T) у пациентов с гриппом А / H1N1, осложненным пневмонией. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты, находившиеся на лечении по поводу пневмонии на фоне гриппа А / H1N1 / 09: 1-я группа ($n = 37$) – с тяжелыми пневмониями; 2-я ($n = 74$) – с нетяжелыми пневмониями; 3-я ($n = 115$) – здоровые лица. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции. У больных гриппом А / H1N1, осложненным пневмонией, чаще встречалось гомозиготное носительство аллели G полиморфизма (308 G/A) гена TNF по сравнению с контрольной группой. У заболевших значительно преобладала G-аллель гена IL-10 (1082 G/A), преимущественно в виде гомозиготного носительства. У пациентов с гриппозными пневмониями превалировала C-аллель гена IL-10 (592 C/A), в большей степени в виде гомозиготного варианта. Гомозиготное носительство гена IL-10 (819 C/T) T/T и гена CD14 (159 C/T) T/T оказалось значительно ниже по сравнению с группой здоровых лиц. Установлено преобладание гомозиготы T/T полиморфизма (786 C/T) гена eNOS среди заболевших гриппозной пневмонией. **Результаты.** Прогностическими факторами риска развития пневмонии у больных гриппом А / H1N1 явились полиморфизмы гена IL-10 592 CC, 819 CC, 1082 GG. Наибольшее значение в прогнозировании тяжелого течения пневмонии при гриппе А / H1N1 имеют гаплотипы TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG). В качестве предикторов развития острого повреждения легких / острого респираторного дистресс-синдрома и летального исхода у больных гриппом А / H1N1 / 09 выявлены гаплотипы TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) и TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) соответственно. **Заключение.** Изучение генетического статуса пациента при гриппе А / H1N1 позволит оценивать тяжесть заболевания и прогнозировать возможные осложнения.

Ключевые слова: грипп А / H1N1, пневмония, полиморфизм генов, цитокины, эндотелиальная NO-синтаза.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-425-432

Genetic features of patients with influenza A / H1N1 / 09 complicated by pneumonia

E.N.Romanova, A.V.Govorin

State Institution "Chita State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 39A, Gor'kogo str., Chita, 672090, Russia

Summary

The **aim** of this study was to investigate polymorphisms of cytokine genes (TNF G308A, IL-10 C592A, IL-10 C819T, IL-10 G1082A), and molecular regulation of inflammation (CD14 C159T) and vascular tone (eNOS C786T) in patients with A / H1N1 flu complicated by pneumonia. **Methods.** Patients hospitalized for pneumonia complicating influenza A / H1N1 / 09 were involved in the study: 37 patients with severe pneumonia, 74 patients with non-severe pneumonia and 115 healthy subjects as controls. Polymerase chain reaction (PCR) was used for molecular investigations. **Results.** Patients with influenza A / H1N1 complicated by pneumonia carried the homozygous G allele of TNF gene polymorphism (308 G/A) and the homozygous G-allele of IL-10 gene polymorphism (1082 G/A) more often compared with controls. Patients with pneumonia more often carried IL-10 gene 592 C/A allele and largely as homozygous variant. Frequencies of homozygous IL-10 gene polymorphism (819 C/T) T/T and CD14 gene polymorphism (159 C/T) T/T were significantly lower compared with healthy subjects. On contrary, the homozygous T/T polymorphism (786 C/T) of eNOS gene was more common in patients with pneumonia. Prognostic risk factors for occurrence of pneumonia in patients with influenza A / H1N1 were IL-10 gene polymorphisms 592 CC, 819 CC, and 1082 GG. TNF (308 GG); IL-10 (819 CC) and (1082 GG) haplotypes had the highest prognostic value for severe pneumonia in patients with influenza A / H1N1. TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) and TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) and CD14 (159 CC) haplotypes predicted ARDS and death in patients with influenza A / H1N1 / 09, respectively. **Conclusion.** Identifying genetic status in a patient with influenza A / H1N1 could predict severity and complications of the disease.

Key words: influenza A / H1N1, pneumonia, polymorphism, cytokines, endothelial NO-synthase.

В 2009–2010 г. вследствие появления нового штамма вируса гриппа А / H1N1 наблюдалась пандемия гриппа. В марте 2010 г. опубликовано сообщение Всемирной организации здравоохранения о 17 700 летальных исходах среди пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А / H1N1 [1]. В России в числе первых пострадавших, в т. ч. с летальными исходами ($n = 57$), зарегистрированы лица, проживающие в Забайкальском крае [2]. Наиболее частыми причинами смерти были тяжелые поражения

легких – пневмонии и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Неблагоприятные исходы наблюдались не только среди лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, но и среди молодых людей без существенной предшествующей патологии [2–4]. Известно, что реализация воспалительного ответа у разных лиц может существенно отличаться по интенсивности и продолжительности. Различиями в генах, контролирующими защитные реакции организма, может определяться характер про-

текания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов.

Целью исследования явилось выявление особенностей полиморфизма генов цитокинов (фактор некроза опухоли — TNF G308A, интерлейкины — IL-10 C592A, IL-10 C819T, IL-10 G1082A), гена регуляторной молекулы воспаления (CD14 C159T) и регуляции сосудистого тонуса (eNOS C786T) у пациентов с гриппом А / H1N1 / 09, осложненным пневмонией.

Материалы и методы

Обследованы пациенты (средний возраст — $40,5 \pm 12,7$ года), находившиеся на лечении по поводу пневмонии на фоне высокопатогенного гриппа в стационарах Читы в период с октября по декабрь 2009 г. Грипп А / H1N1 верифицирован методом полимеразной цепной реакции и при реакции торможения гемогглютинации: 1-я группа ($n = 37$) — пациенты с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А / H1N1; 2-я ($n = 74$) — больные с нетяжелыми пневмониями на фоне гриппа А / H1N1; 3-я группа (контроль) ($n = 115$) — относительно здоровые лица. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Оценка тяжести заболевания в стационаре основывалась на степени дыхательной недостаточности, выраженности интоксикации, объеме воспалительной инфильтрации, наличии осложнений, декомпенсации сопутствующих заболеваний [5].

Молекулярно-генетические исследования генов цитокинов (TNF G308A, IL-10 C592A, IL-10 C819T, IL-10 G1082A), гена регуляторной молекулы воспаления (CD14C159T) и регуляции сосудистого тонуса (eNOS C786T) проводились методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами (НПФ "Литех", Россия). Выделение ДНК осуществлялось при помощи наборов "ДНК-экспресс кровь" (НПФ "Литех", Россия). Детекция продуктов амплификации проводилась электрофоретическим способом в 3%-ном агарозном геле.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ *Statistica*, версия 6.1 (*StatSoft*). Для сравнения групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (точный критерий Фишера). Для определения частоты аллельных вариантов генов использовался закон Харди–Вайнберга. Оценка ассоциаций рассчитывалась в значениях показателей относительного риска (ОР) = $A / (A + B) / C / (C + D)$ и отношения шансов (ОШ) = AD / BC . При проведении логистического регрессионного анализа в математическую модель включались лишь те показатели, которые продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции с результирующим (зависимым) признаком.

Результаты и обсуждение

К настоящему времени имеются единичные сведения о роли полиморфизма генов цитокинов в иммуннопатогенезе пневмоний, однако эти данные широко

варьируются. Практически не изучены особенности цитокинового профиля и роль полиморфизма генов цитокинов при пневмониях у больных на фоне гриппа А / H1N1. TNF- α является одним из наиболее значимых цитокинов при развитии патологии и генетически запрограммированный повышенный или пониженный синтез TNF сказывается на реактивности иммунной системы [6–9]. В промоторную зону гена TNF- α включены 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами, важной для человека считается замещение гуанина на аденин в положении 308 G/A [8]. В ряде работ продемонстрировано, что полиморфизм –308A повышает транскрипционную активность гена TNF и, соответственно, продукцию цитокина. Так, высокопродукцирующая аллель –308A была ассоциирована с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [6]. Вероятно, функциональный полиморфизм гена TNF (–308A), связанный с повышенной продукцией данного цитокина, служит фактором риска развития тяжелых проявлений инфекционных заболеваний и развития аутоиммунных расстройств. С другой стороны, нарушение механизмов иммунной защиты от патогенов больше ассоциируется с низкопродукцирующим вариантом полиморфизма гена TNF (–308G) [8].

В работе Е.А.Байгозиной (2008) при изучении носкомиальных пневмоний риск развития заболевания оказался выше у носителей генотипов G/A + A/A. У больных при носительстве генотипа A/A гена TNF наблюдалась максимальная концентрация данного цитокина в сыворотке крови по сравнению с генотипами G/G и G/A, чем обусловлено патогенетическое действие данного полиморфизма [6]. Однако полученные данные, напротив, продемонстрировали, что гомозиготное носительство аллели G полиморфизма (308 G/A) гена TNF в 1,3 раза чаще наблюдалось у пациентов с гриппозными пневмониями ($p = 0,02$), в то время как гетерозиготы G/A встречались в 1,5 раза реже у больных, чем в контрольной группе ($p = 0,02$). ОШ того, что у носителей генотипа GG полиморфизма TNF 308 G/A разовьется гриппозная пневмония, к тому, что событие не произойдет, равно 2 (табл. 1). Кроме того, у обследованных с острым повреждением легких (ОПЛ) ($n = 6$) и ОРДС ($n = 5$) в 8 (73 %) случаях присутствует GG генотип TNF 308 G/A, в т. ч. у умерших ($n = 3$). Аналогичные данные при гриппе А / H1N1 / 09 получены в исследованиях А.А.Петрова и Ю.А.Витковского (2010) [10].

IL-10 — наиболее активный противовоспалительный цитокин. В.М.Schaaf et al. (2003) обнаружено, что концентрация IL-10 в сыворотке крови у больных с сепсисом с генотипом –1082 G/G была выше по сравнению с носителями генотипов A/A или A/G. Это ассоциировалось с высоким уровнем летальности [11]. P.M.Gallagher et al. (2003) выявлена ассоциация между генотипом –1082 G/G и степенью тяжести и уровнем летальности при пневмонии [12]. M.N.Gong et al. (2006) продемонстрирована взаимосвязь между генотипом –1082 G/G и развитием ОРДС [13]. В данном исследовании G-аллель гена

Таблица 1
Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена *TNF G308A*
у больных гриппом A / H1N1 / 09, осложненным пневмонией

Table 1
Frequency distribution of alleles and genotypes of *TNF G308A* gene polymorphism in patients
with influenza A / H1N1 / 09 complicated by pneumonia

Генетический маркер	Пациенты с тяжелой пневмонией, n = 36	Пациенты с нетяжелой пневмонией, n = 74	Пациенты с пневмонией, всего, n = 110	Контрольная группа, n = 115
TNF G308A				
Аллель G	30,5 (84,7 %) $p = 0,5$ $OP = 1,1$ $OШ = 1,4$	57,5 (78 %)	88 (80 %) $p_1 = 0,1$ $OP_1 = 1,1$ $OШ_1 = 1,5$	83,5 (72,6 %)
Аллель A	5,5 (15,3 %) $p = 0,5$ $OP = 0,7$ $OШ = 0,7$	16,5 (22 %)	22 (20 %) $p_1 = 0,1$ $OP_1 = 0,7$ $OШ_1 = 0,7$	31,5 (27,4 %)
G/G	26 (72,2 %) $p = 0,3$ $OP = 1,2$ $OШ = 1,5$	45 (61 %)	71 (64,5 %) $p_1 = 0,02$ $OP_1 = 1,3$ $OШ_1 = 2,0$	57 (49,6 %)
G/A	9 (25 %) $p = 0,4$ $OP = 0,8$ $OШ = 0,7$	25 (34 %)	34 (31 %) $p_1 = 0,02$ $OP_1 = 0,7$ $OШ_1 = 0,5$	53 (46 %)
A/A	1 (2,8 %) $p = 0,5$ $OP = 0,5$ $OШ = 0,5$	4 (5 %)	5 (4,5 %) $p_1 = 1$ $OШ_1 = 1$ $OШ_1 = 1$	3 (5 %)

Примечание: статистическая значимость различий между: p – группами больных с различной степенью тяжести, p_1 – больными и контролем; риск развития: OP – тяжелой пневмонии при данном генетическом маркере по сравнению с группой нетяжелой пневмонии, OP_1 – пневмонии при данном генетическом маркере по сравнению с контрольной группой; отношение шансов: $OШ$ – того, что при данном генетическом маркере разовьется тяжелая пневмония, к тому, что разовьется нетяжелая пневмония, $OШ_1$ – того, что при данном генетическом маркере разовьется пневмония, к тому, что событие не произойдет.

Notes: p – statistically significant difference between patient groups with different severity of the disease; p_1 – statistically significant difference between patients and controls.

IL-10 (1082 G/A) значительно доминировала у пациентов с гриппозной пневмонией (84,5 %), преимущественно в виде гомозиготного носительства ($p = 0,006$; $OP = 1,3$; $OШ = 3$), в то время как гетерозиготы G/A встречались в 3,2 раза чаще среди здоровых лиц ($p = 0,00001$). $OШ$ того, что при генотипе GG полиморфизма IL-10 1082 G/A разовьется пневмония, к $OШ$ того, что событие не произойдет, равно 5 (табл. 2). В работе О.Н.Сабитовой (2010) [14] при изучении полиморфизма IL-10 1082 G/A у больных внебольничной пневмонией также выявлено, что GG-генотип ассоциирован с затяжным течением пневмонии и развитием осложнений.

При изучении полиморфизма (819 C/T) гена IL-10 выявлено, что встречаемость гомозиготного носительства C/C среди заболевших пневмонией на фоне гриппа A / H1N1 / 09 по сравнению с контрольной группой выше в 1,3 раза ($p = 0,03$). $OШ$ того, что у носителей данного генетического маркера разовьется гриппозная пневмония, равно 1,8 (см. табл. 2). Обращает на себя внимание, что у всех обследованных больных с ОПЛ / ОРДС ($n = 11$) выявлено носительство гаплотипа IL-10 (819 CC); (1082 GG).

Из немногочисленных данных о роли полиморфизма (592 C/A) гена IL-10 при инфекционных заболеваниях известно, что у больных туберкулезом преобладало гомозиготное носительство аллели A. При этом у пациентов выявлены максимальные

уровни IL-10, а у больных с генотипом C/C обнаружен наиболее низкий уровень изучаемого цитокина [15]. В данной работе частота C-аллели гена IL-10 (592 C/A) оказалась выше среди заболевших гриппом, при этом превалировал генотип C/C. $OШ$ развития пневмонии у носителей генотипа CC полиморфизма IL-10 592 C/A и того, что событие не произойдет, равно 3,5 (см. табл. 2).

Немаловажное значение в предрасположенности к инфекционному процессу имеет полиморфизм гена, кодирующего экспрессию регуляторной молекулы воспаления CD 14 как паттерн-распознающего рецептора. Примерами молекулярных паттернов служат липополисахариды грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, вирусная двуспиральная РНК. В гене CD 14 обнаружен функциональный полиморфизм, связанный с заменой нуклеотидов C на T в положении –159, что приводит к повышению экспрессии CD 14 на моноцитах и параллельному увеличению уровня растворимого CD 14 [6, 10]. В работе Е.А.Байгозиной (2010) [6] при изучении нозокомиальной пневмонии выявлено, что в группе пациентов с тяжелым течением заболевания наличие аллели T ассоциировалось с риском инфицирования грамотрицательной микрофлорой. Однако в других исследованиях показано, что указанный функциональный полиморфизм не влияет на развитие сепсиса и смертность больных. Так, F.F.Yuan (2007) [16] уста-

Таблица 2

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма генов IL-10 C592A, IL-10 C819T, IL-10 G1082A у больных гриппом А / H1N1 / 09, осложненным пневмонией

Table 2

Frequency distribution of alleles and genotypes of IL-10 C592A, IL-10 C819T, and IL-10 G1082A genes polymorphism in patients with influenza A / H1N1 / 09 complicated by pneumonia

Генетический маркер	Пациенты с тяжелой пневмонией	Пациенты с нетяжелой пневмонией	Пациенты с пневмонией, всего	Контрольная группа
IL-10 C592A	n = 37	n = 73	n = 110	n = 115
Аллель С	26 (70 %) p = 0,7 ОР = 1,0 ОШ = 1,2	49 (66,5 %)	75 (68,2 %) p ₁ = 0,04 ОР ₁ = 1,2 ОШ ₁ = 1,7	63,5 (55,2 %)
Аллель А	11 (30 %) p = 0,7 ОР = 0,9 ОШ = 0,9	24 (33,5 %)	35 (31,8 %) p ₁ = 0,04 ОР ₁ = 0,7 ОШ ₁ = 0,6	51,5 (44,8 %)
С/С	20 (54 %) p = 0,9 ОР = 1,0 ОШ = 1,0	39 (53 %)	59 (53,6 %) p ₁ = 0,00001 ОР ₁ = 2,0 ОШ ₁ = 3,5	31 (27 %)
С/А	12 (32 %) p = 0,6 ОР = 1,2 ОШ = 1,3	20 (27 %)	32 (29,1 %) p ₁ = 0,00001 ОР ₁ = 0,5 ОШ ₁ = 0,3	65 (56,5 %)
А/А	5 (14 %) p = 0,5 ОР = 0,7 ОШ = 0,7	14 (20 %)	19 (17,2 %) p ₁ = 0,8 ОР ₁ = 0,8 ОШ ₁ = 0,8	19 (16,5 %)
IL-10 C819T	n = 34	n = 72	n = 106	n = 115
Аллель С	27 (79,4 %) p = 0,7 ОР = 1,0 ОШ = 1,2	55 (76,4 %)	82 (77,4 %) p ₁ = 0,08 ОР ₁ = 1,2 ОШ ₁ = 1,7	77 (67 %)
Аллель Т	7 (20,6 %) p = 0,7 ОР = 0,9 ОШ = 0,8	17 (23,6 %)	24 (22,6 %) p ₁ = 0,08 ОР ₁ = 0,7 ОШ ₁ = 0,6	38 (33 %)
С/С	24 (70,6 %) p = 0,4 ОР = 1,1 ОШ = 1,4	45 (62,5 %)	69 (65,1 %) p ₁ = 0,03 ОР ₁ = 1,3 ОШ ₁ = 1,8	59 (51,3 %)
С/Т	6 (17,6 %) p = 0,3 ОР = 0,6 ОШ = 0,6	20 (27,8 %)	26 (24,5 %) p ₁ = 0,3 ОР ₁ = 0,8 ОШ ₁ = 0,9	36 (31,3 %)
Т/Т	4 (11,8 %) p = 0,7 ОР = 1,2 ОШ = 1,2	7 (9,7 %)	11 (10,4 %) p ₁ = 0,1 ОР ₁ = 0,6 ОШ ₁ = 0,6	20 (17,4 %)
IL-10 G1082A	n = 34	n = 72	n = 106	n = 115
Аллель G	30 (88 %) p = 0,5 ОР = 1,1 ОШ = 1,6	59,5 (82,6 %)	89,5 (84,5 %) p ₁ = 0,0006 ОР ₁ = 1,3 ОШ ₁ = 3,0	74 (64,3 %)
Аллель А	4 (12 %) p = 0,5 ОР = 0,6 ОШ = 0,6	12,5 (17,4 %)	16,5 (15,5 %) p ₁ = 0,0006 ОР ₁ = 0,4 ОШ ₁ = 0,3	41 (35,7 %)
G/G	27 (79 %) p = 0,5 ОР = 1,1 ОШ = 1,4	54 (75 %)	81 (76,4 %) p ₁ = 0,0000 ОР ₁ = 2,0 ОШ ₁ = 5,0	45 (39,1 %)
G/A	6 (18 %) p = 0,8 ОР = 1,1 ОШ = 1,1	11 (15,3 %)	17 (16 %) p ₁ = 0,0000 ОР ₁ = 0,3 ОШ ₁ = 0,2	58 (50,4 %)
A/A	1 (3 %) p = 0,2 ОР = 0,3 ОШ = 0,3	7 (9,7 %)	8 (7,5 %) p ₁ = 0,5 ОР ₁ = 0,6 ОШ ₁ = 0,6	12 (10,4 %)

Таблица 3

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена CD14 C159T у больных гриппом A / H1N1 / 09, осложненным пневмонией

Table 3

Frequency distribution of alleles and genotypes of CD14 C159T gene polymorphism in patients with influenza A / H1N1 / 09 complicated by pneumonia

Генетический маркер	Пациенты с тяжелой пневмонией, n = 34	Пациенты с нетяжелой пневмонией, n = 72	Пациенты с пневмонией, всего, n = 106	Контрольная группа, n = 115
CD14 C159T				
Аллель С	21,5 (63,2 %) $p = 0,9$ $OR = 1,0$ $ОШ = 1,0$	45 (62,5 %)	66,5 (62,7 %) $p_1 = 0,1$ $OR_1 = 1,2$ $ОШ_1 = 1,5$	60 (52,2 %)
Аллель Т	12,5 (36,8 %) $p = 0,9$ $OR = 1,0$ $ОШ = 1,0$	27 (37,5 %)	39,5 (37,3 %) $p_1 = 0,1$ $OR_1 = 0,8$ $ОШ_1 = 0,7$	55 (47,8 %)
С/С	15 (44,2 %) $p = 0,7$ $OR = 1,1$ $ОШ = 1,2$	29 (40,3 %)	44 (41,5 %) $p_1 = 0,2$ $OR_1 = 1,3$ $ОШ_1 = 1,4$	38 (33 %)
С/Т	13 (38,2 %) $p = 0,5$ $OR = 0,8$ $ОШ = 0,7$	32 (44,4 %)	45 (42,5 %) $p_1 = 0,5$ $OR_1 = 1,2$ $ОШ_1 = 1,3$	44 (38,3 %)
Т/Т	6 (17,6 %) $p = 0,8$ $OR = 1,1$ $ОШ = 1,1$	11 (15,3 %)	17 (16 %) $p_1 = 0,02$ $OR_1 = 0,5$ $ОШ_1 = 0,5$	33 (28,7 %)

новлено, что СС-аллель этого полиморфизма связан с осложненным течением ОРДС.

В данной работе при изучении полиморфизма (159 С/Т) гена CD14 не выявлено различий в распространенности генотипов С/С и С/Т в исследуемых группах. Однако встречаемость генотипа Т/Т среди заболевших пневмонией на фоне гриппа А / H1N1 / 09 была ниже в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$) (табл. 3). Обращает на себя внимание, что умершие ($n = 3$) являлись носителями гомозиготы С/С полиморфизма (159 СТ) гена CD14. Подобный факт в исследовании при гриппе А / H1N1 / 09 продемонстрированы А.А.Петровым и Ю.А.Витковским (2010) [10], которые высказали предположение, что склонность к более благоприятному протеканию гриппа у носителей генотипа ТТ связана с высокой промоторной активностью Т-аллели, что приводит к усилению экспрессии CD14 и повышению уровня sCD14.

С учетом того, что гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) ассоциирован с развитием ОПЛ /

ОРДС, а гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) — с летальным исходом у больных гриппом А / H1N1 / 09, проведен сравнительный анализ встречаемости данных генетических комбинаций в исследуемых группах. Оказалось, что гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) у заболевших по сравнению с контролем выявлялся в 4,8 раза чаще ($p < 0,001$). У пациентов с тяжелым течением пневмонии данная генетическая комбинация встречается в 50 % случаев, что в 2,6 раза чаще по сравнению с меньшей степенью тяжести ($p = 0,001$). ОШ, что при пневмонии на фоне высокопатогенного гриппа будет тяжелое течение заболевания, у носителей данного гаплотипа равно 4,1. Гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) также оказался в 6,1 раза более распространенным среди заболевших гриппозной пневмонией по сравнению с группой контроля ($p = 0,006$); у больных с тяжелыми пневмониями он выявлялся в 5,7 раз больше по сравнению с заболевшими нетяжелой формой ($p = 0,004$). ОШ, что у заболевших носите-

Таблица 4

Встречаемость генетических комбинаций у больных гриппом A / H1N1 / 09, осложненным пневмонией

Table 4

Frequency of gene combinations in patients with influenza A / H1N1 / 09 complicated by pneumonia

Гаплотип	Пациенты с тяжелой пневмонией, n = 34	Пациенты с нетяжелой пневмонией, n = 72	Пациенты с пневмонией, всего, n = 106	Контрольная группа, n = 115
TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); IL-10 (1082 GG)	17 (50 %) $p = 0,001$ $OR = 2,6$ $ОШ = 4,1$	14 (19,4 %)	31 (29,2 %) $p_1 = 0,0000$ $OR_1 = 4,8$ $ОШ_1 = 6,5$	7 (6,1 %)
TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); IL-10 (1082 GG); CD14 (159 CC)	8 (23,5 %) $p = 0,004$ $OR = 5,7$ $ОШ = 7,1$	3 (4,2 %)	11 (10,4 %) $p_1 = 0,006$ $OR_1 = 6,0$ $ОШ_1 = 6,5$	2 (1,7 %)

лей комбинации TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) течение пневмонии будет тяжелым, равно 7,1. ОШ того, что у носителей изучаемых гаплотипов разовьется пневмония и того, что событие не произойдет, равно 6,5 (табл. 4).

У 72,7 % обследованных с развившимся ОПЛ / ОРДС присутствует гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG), что в 3 раза превышает встречаемость данной комбинации у остальных больных гриппом А / H1N1 / 09. ОШ развития ОПЛ / ОРДС при гриппозной пневмонии у носителей гаплотипа TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) равно 8,4. У 3 из этих пациентов причиной летального исхода явился ОРДС. При этом у всех погибших больных также обнаружено носительство полиморфизма CD14 (159 CC). Примечательно, что гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) у пациентов с ОПЛ / ОРДС выявлялся в 5 раз чаще по сравнению с больными без этого осложнения (табл. 5).

Известно, что при гриппе в основе поражения различных органов и систем большую роль играют циркуляторные расстройства, в этой связи особый интерес представляет выявление предрасположенности к нарушениям в системе регуляции сосудистого тонуса. К эндотелиальным факторам дилатации относится и оксид азота (NO). Кроме того, при воздействии NO угнетается пролиферация клеток в гладкомышечном слое сосудов, ингибируется агрегация тромбоцитов и адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов, возможно также повреждение клеток, в частности эндотелия, путем генерации свободных радикалов [17]. В работе К.С. Marco (2011) [18] установлено, что к уменьшению концентрации NO в кровеносном русле предрасполагает вариант –786 С гена eNOS.

При исследовании полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (786 С/Т) у заболевших пневмонией на фоне гриппа А / H1N1 выявлено преобладание аномальной гомозиготы Т/Т. ОШ развития пневмонии при гриппе А / H1N1 у носителей генотипа ТТ гена eNOS C786T равно 3,6. Гетерозиготы С/Т у заболевших в 2,5 раза меньше наблюдались по сравнению с контрольной группой (табл. 6). Полу-

ченные факты согласуются с исследованиями Е.С. Кострюкова и соавт. [19] в которых продемонстрированы аналогичные данные на небольшой выборке тяжелых пациентов с гриппом А / H1N1, включая случаи с летальным исходом ($n = 5$).

Данными молекулярно-генетического исследования продемонстрирован вклад различных генотипов в развитие пневмонии на фоне гриппа А / H1N1 / 09. Для оценки степени влияния изученных генотипов на формирование осложнений при гриппе А / H1N1 / 09 проведена бинарная логистическая регрессия, изучалось влияние аллелей и полиморфизмов генов TNF G308A, IL-10 C592A, IL-10 C819T, IL-10 G1082A, CD14 C159T; eNOS C786T; а также гаплотипов TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) и TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) на развитие осложнений и исходы при гриппе А / H1N1 / 09. Установлено, что наиболее тесно связанными с наличием пневмонии на фоне гриппа А / H1N1 / 09 явились IL-10 592 CC, IL-10 819 CC, IL-10 1082 GG. При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии $\chi^2 = 55,12$ при уровне значимости $p < 0,0001$, что свидетельствует о высокой достоверности данной математической модели. Предсказательная ценность – 73 %.

Наиболее тесно связанным с тяжелым течением пневмонии на фоне гриппа А / H1N1 / 09 оказался гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG). При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии для гаплотипа TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) $\chi^2 = 7,8$ при уровне $p = 0,005$, что свидетельствует о высокой значимости данной модели. Предсказательная ценность – 71 %.

Наиболее тесно связанным с развитием ОПЛ / ОРДС при гриппе А / H1N1 / 09 также оказался гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG). При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии для гаплотипа TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) $\chi^2 = 11$ при уровне значимости $p = 0,0009$, что свидетельствует о высокой достоверности данной модели.

Таблица 5
Встречаемость генетических комбинаций у больных гриппом А / H1N1 / 09, осложненным пневмонией
Table 5
Frequency of gene combinations in patients with influenza A / H1N1/09 complicated by pneumonia

Гаплотип	Пациенты с ОПЛ / ОРДС, $n = 11$	Пациенты без ОПЛ / ОРДС, $n = 95$	Летальный исход, $n = 3$	Выздоровевшие пациенты, $n = 103$
TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); IL-10 (1082 GG)	8 (72,7 %) $p = 0,002$ $OR = 3,0$ $ОШ = 8,4$	23 (24,2 %)	3 (100 %) $p_1 = 0,03$ $OR_1 = 3,7$ $ОШ_1 = 8,1$	28 (27,2 %)
TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); IL-10 (1082 GG); CD14 (159 CC)	4 (36,4 %) $p = 0,01$ $OR = 5,0$ $ОШ = 7,2$	7 (7,4 %)	3 (100 %) $p_1 = 0,0000$ $OR_1 = 13,0$ $ОШ_1 = 35,6$	8 (7,7 %)

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами больных с наличием и отсутствием ОПЛ / ОРДС; p_1 – статистическая значимость различий между пациентами с летальным исходом и выздоровлением; OR – риск развития ОПЛ / ОРДС при данном гаплотипе по сравнению с группой пациентов без ОПЛ / ОРДС; OR_1 – риск развития летального исхода при данном гаплотипе по сравнению с пациентами с выздоровлением; отношение шансов: $ОШ$ – того, что при данном генетическом маркере разовьется ОПЛ / ОРДС и того, что событие не произойдет; $ОШ_1$ – того, что при данном генетическом маркере будет летальный исход и того, что событие не произойдет.

Notes: p – statistically significant difference between patient groups with or without ALI / ARDS; p_1 – statistically significant difference between died and survived patients.

Таблица 6
Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена eNOS C786T у больных гриппом А / H1N1 / 09, осложненным пневмонией
 Table 6
Frequency distribution of alleles and genotypes of eNOS C786T gene polymorphism in patients with influenza A / H1N1/09 complicated by pneumonia

Генетический маркер	Пациенты с тяжелой пневмонией, n = 36	Пациенты с нетяжелой пневмонией, n = 74	Пациенты с пневмонией, всего, n = 110	Контрольная группа, n = 115
eNOS C786T				
Аллель С	18 (50 %) $p = 0,2$ $OR = 1,3$ $ОШ = 1,7$	27,5 (37 %)	45,5 (41,5 %) $p_1 = 0,2$ $OR_1 = 0,8$ $ОШ_1 = 0,7$	51 (51 %)
Аллель Т	18 (50 %) $p = 0,2$ $OR = 0,8$ $ОШ = 0,6$	46,5 (63 %)	64,5 (58,5 %) $p_1 = 0,2$ $ОШ_1 = 1,5$ $OR_1 = 1,2$	49 (49 %)
С/С	13 (36 %) $p = 0,3$ $OR = 1,3$ $ОШ = 1,5$	20 (27 %)	33 (30 %) $p_1 = 0,2$ $OR_1 = 1,4$ $ОШ_1 = 1,5$	22 (22 %)
С/Т	10 (28 %) $p = 0,4$ $OR = 1,4$ $ОШ = 1,5$	15 (20 %)	25 (23 %) $p_1 = 0,0000$ $OR_1 = 0,4$ $ОШ_1 = 0,2$	58 (58 %)
Т/Т	13 (36 %) $p = 0,1$ $OR = 0,7$ $ОШ = 0,5$	39 (53 %)	52 (47 %) $p_1 = 0,0000$ $OR_1 = 2,4$ $ОШ_1 = 3,6$	20 (20 %)

Наиболее тесно связанным с развитием летального исхода при гриппе А / H1N1 / 09 явился гаплотип TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC). При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии для гаплотипа TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) $\chi^2 = 14,9$ при уровне значимости $p = 0,0001$, что свидетельствует о высокой достоверности данной математической модели.

Заключение

Продemonстрировано, что у больных гриппом А / H1N1 / 09, осложненным пневмонией, чаще встречалось гомозиготное носительство аллели G полиморфизма (308 G/A) гена TNF по сравнению с контрольной группой. У заболевших значительно преобладала G-аллель гена IL-10 (1082 G/A), преимущественно в виде гомозиготного носительства. У пациентов с гриппозными пневмониями превалировала С-аллель гена IL-10 (592 C/A), в большей степени в виде гомозиготного варианта. Гомозиготное носительство гена IL-10 (819 C/T) Т/Т и гена CD14 (159 C/T) Т/Т оказалось значительно ниже по сравнению с группой здоровых лиц. Установлено преобладание гомозиготы Т/Т полиморфизма (786 C/T) гена eNOS среди заболевших гриппозной пневмонией; напротив, в контрольной группе выявлены преимущественно носители гетерозиготы С/Т. Гаплотипы TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) и TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) были более распространены среди заболевших по сравнению с контролем и встречались преимущественно при тяжелом течении пневмонии.

При использовании бинарной логистической регрессии определены генотипы, наиболее тесно связанные с развитием осложнений при гриппе А / H1N1 / 09 [4]. Прогностическими факторами риска развития пневмонии у больных гриппом А / H1N1 / 09 явились полиморфизмы гена IL-10 592 CC, 819 CC, 1082 GG. Наибольшее значение в прогнозировании тяжелого течения пневмонии при гриппе А / H1N1 / 09 имеют гаплотипы TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG). В качестве предикторов развития ОПЛ / ОРДС и летального исхода у больных гриппом А / H1N1 / 09 выявлены гаплотипы TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG) и TNF (308 GG); IL-10 (819 CC); (1082 GG); CD14 (159 CC) соответственно. В дальнейшем изучение генетического статуса пациента при гриппе позволит оценивать тяжесть заболевания и прогнозировать возможные осложнения.

Литература

1. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания. *Терапевтический архив*. 2011; 9: 48–53.
2. Онищенко Г.Г., ред. Организация и проведение противоэпидемических мероприятий в период эпидемии гриппа А (H1N1) / 09 в октябре – декабре 2009 г. в Забайкальском крае. Новосибирск: Наука; 2011.
3. Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П., Романова Е.Н. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А / H1N1. *Пульмонология*. 2010; 5: 27–29.
4. Романова Е.Н. Пневмонии у больных гриппом А / H1N1 / 09: клинико-патогенетические закономерности и исходы: Дисс. ... д-ра мед. наук. Чита; 2014.

5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: РРО, МАКМАХ; 2010.
6. Байгозина Е.А., Совалкин В.И. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии. *Пульмонология*. 2008; 1: 116–120.
7. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008; 3: 24–29.
8. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNF α и патология. *Цитокины и воспаление*. 2005; 3: 4–10.
9. Миromanova Н.А. Ассоциация генетического полиморфизма гена TNF- α (G-308A) с формированием тяжелых и осложненных форм гриппа у детей. *Журнал инфектологии*. 2013; 4: 30–36.
10. Петров А.А., Страмбовская Н.Н., Говорин А.В., Витковский Ю.А. Генетический полиморфизм CD14, TNF α и FCGR2A у больных гриппом А / H1N1 в Забайкальском крае. *Медицинская иммунология*. 2011; 1: 83–86.
11. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10 -1082 gene promoter polymorphism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 476–480.
12. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T. et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2003; 58: 154–156.
13. Gong M.N., Thompson B.T., Williams P.L. et al. Interleukin-10 polymorphism in position 1082 and acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 674–681.
14. Сабитова О.Н. Полиморфизм генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при внебольничной пневмонии. *Омский научный вестник*. 2009; 1: 42–45.
15. Наследникова И.О., Уразова О.И., Воронкова О.В. и др. Аллельный полиморфизм генов цитокинов при туберкулезе легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009; 8: 137–142.
16. Yuan F.F. High prevalence of the CD14-159CC genotype in patients infected with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; 12: 1644–1645.
17. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. *Consilium Medicum*. 2008; 1: 3–11.
18. Marco K.C., Braga G.U., Barbosa F. Determination of the effects of eNOS gene polymorphisms (T-786C and Glu298Asp) on nitric oxide levels in a methylmercury-exposed population. *J. Toxicol. Environ. Health. Part A*. 2011; 74 (20): 1323–1333.
19. Кострюкова Е.С., Захаржевская Н.Б., Костин П.А. и др. Генетический анализ вируса гриппа А / H1N1 "пандемический" в условиях эпидемии. *Терапевтический архив*. 2012; 3: 48–54.
5. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Community-acquired pneumonia in adults. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention. Moscow: RRO, MAKMAH; 2010 (in Russian).
6. Baygozina E.A., Sovalkin V.I. Regulatory molecules and cytokines gene functional polymorphism in nosocomial pneumonia. *Pul'monologiya*. 2008; 1: 116–120 (in Russian).
7. Markelova E.V., Kostyushko A.V., Krasnikov V.E. Pathogenic role of cytokine disorders in infections and inflammation. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 3: 24–29 (in Russian).
8. Rydlovskaya A.V., Simbirtsev A.S. TNF α functional gene polymorphism and pathology. *Tsitokiny i vospalenie*. 2005; 3: 4–10 (in Russian).
9. Miromanova N.A. Association of TNF- α (G-308A) gene polymorphism with severe and complicated influenza course in children. *Zhurnal infektologii*. 2013; 4: 30–36 (in Russian).
10. Petrov A.A., Strambovskaya N.N., Govorin A.V., Vitkovskiy Yu.A. CD14, TNF- α and FCGR2A genes polymorphisms in patients with influenza H1N1 at the Zabaykal'skiy kray. *Meditsinskaya immunologiya*. 2011; 1: 83–86 (in Russian).
11. Schaaf B.M., Boehmke F., Esnaashari H. et al. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10 -1082 gene promoter polymorphism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 476–480.
12. Gallagher P.M., Lowe G., Fitzgerald T. et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2003; 58: 154–156.
13. Gong M.N., Thompson B.T., Williams P.L. et al. Interleukin-10 polymorphism in position 1082 and acute respiratory distress syndrome. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 674–681.
14. Sabitova O.N. Gene polymorphism and production of the key immunoregulatory cytokines in community-acquired pneumonia. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2009; 1: 42–45 (in Russian).
15. Naslednikova I.O., Urazova O.I., Voronkova O.V. et al. Cytokine allelic gene polymorphism in pulmonary tuberculosis. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2009; 8: 137–142 (in Russian).
16. Yuan F.F. High prevalence of the CD14-159CC genotype in patients infected with severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; 12: 1644–1645.
17. Petukhov V.A. Endothelial dysfunction: state-of-art. *Consilium Medicum*. 2008; 1: 3–11 (in Russian).
18. Marco K.C., Braga G.U., Barbosa F. Determination of the effects of eNOS gene polymorphisms (T-786C and Glu298Asp) on nitric oxide levels in a methylmercury-exposed population. *J. Toxicol. Environ. Health. Part A*. 2011; 74 (20): 1323–1333.
19. Kostryukova E.S., Zakharzhevskaya N.B., Kostin P.A. et al. Genetic analysis of pandemic influenza A / H1N1 virus. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 3: 48–54 (in Russian).

Поступила 25.05.15
УДК [616.921.5-06:616.24-002]-056.7

Received May, 25, 2015
UDC [616.921.5-06:616.24-002]-056.7

References

1. Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Shchelkanov M.Yu. et al. Pandemic flu in Russia: specific clinical features and absence of early etiological therapy as a risk factor of severe course. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 9: 48–53 (in Russian).
2. Onishchenko G.G., ed. Organization and implementation of anti-epidemic measures during flu A (H1N1) / 09 pandemic in October – December, 2009, at the Zabaykal'skiy kray. Novosibirsk: Nauka; 2011 (in Russian).
3. Govorin A.V., Serebryakova O.M., Filev A.P., Romanova E.N. Clinical features of community-acquired pneumonia in patients with influenza A / H1N1 infection. *Pul'monologiya*. 2010; 5: 27–29 (in Russian).
4. Romanova E.N. Pneumonia in patients with influenza A / H1N1 / 09 infection: clinical and pathogenic patterns and outcomes. *Dis. Chita*; 2014 (in Russian).

Информация об авторах

Романова Елена Николаевна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России; тел.: (924) 576-02-99; e-mail: elena-r-chita@yandex.ru
Говорин Анатолий Васильевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России; тел.: (3022) 35-43-24, факс: (3022) 32-30-58; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru

Authors information

Romanova Elena Nikolaevna, MD, Professor at Department of Hospital Internal Medicine and Endocrinology, Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (924) 576-02-99; e-mail: elena-r-chita@yandex.ru
Govorin Anatoliy Vasil'evich, MD, Professor, Head of Department of General Internal Medicine; Chita State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3022) 35-43-24, fax: (3022) 32-30-58; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru

Определение фенотипов обострения хронической обструктивной болезни легких при использовании компьютерной томографии

И.Я.Цеймах¹, В.К.Коновалов¹, И.Н.Сокол², С.Г.Усольцева³, Г.И.Костюченко⁴

1 – ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России: 656038, Барнаул, пр. Ленина 40;

2 – КГБУЗ "Краевой диагностический центр Алтайского края": 656038, Барнаул, Комсомольский пр-т, 75а;

3 – КГБУЗ "Городская больница № 5, г. Барнаул": 656045, Барнаул, Змеиногорский тракт, 75;

4 – КГБУЗ "Краевая клиническая больница": 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Резюме

У больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) изучались типы структурных изменений нижних дыхательных путей при использовании компьютерной томографии (КТ) во взаимосвязи с клинико-функциональными характеристиками и биологическими маркерами воспаления. В наблюдательное когортное исследование были включены больные ($n = 101$) с клиническими признаками инфекционного обострения ХОБЛ, включая 2 или 3 положительных критерия по *N.R.Anthonisen et al.* (1987). По результатам КТ высокого разрешения пациенты были разделены на 2 подгруппы: в 1-ю вошли больные ХОБЛ ($n = 57$) с бронхолитом, во 2-ю ($n = 44$) – пациенты с ХОБЛ без признаков патологии бронхиол. Проанализированы клинические симптомы, показатели легочных функциональных тестов и дыхательной недостаточности (ДН), структурные изменения паренхимы легких и маркеров адаптивного иммунного ответа. У больных с инфекционным обострением ХОБЛ вовлечение в воспалительный процесс мелких бронхов и бронхиол ассоциировалось с более тяжелым течением обострения, ДН, необходимостью респираторной поддержки, симптомами консолидации легочной паренхимы, увеличением гноистости мокроты, более низким уровнем маркера гуморального иммунного ответа общего сывороточного иммуноглобулина Е.

Ключевые слова: обострение хронической обструктивной болезни легких, бронхолит, консолидация паренхимы легких, компьютерная томография высокого разрешения.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-433-439

Determination of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation phenotypes using computed tomography

I.Ya.Tseymakh¹, V.K.Kononov¹, I.N.Sokol², S.G.Usovtseva³, G.I.Kostyuchenko⁴

1 – Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 75, Zmeinogorskiy trakt, Barnaul, 656045, Russia;

2 – State Regional Diagnostic Center of the Altay kray: 75A, Komsomol'skiy av., Barnaul, 656038, Russia;

3 – City State Hospital N5, Barnaul: 75, Zmeinogorskiy trakt, Barnaul, 656045, Russia;

4 – State Regional Clinical Hospital: 1, Lyapidevskogo str., Barnaul, 656024, Russia

Summary

The objective of this study was to investigate structural changes of the lower respiratory tract using clinical and functional characteristics and biomarkers of inflammation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* This observational cohort study involved 101 symptomatic patients with acute exacerbation of COPD who met 2 or 3 Anthonisen's criteria. According to high resolution computed tomography (HRCT) findings patients were divided into two groups: 57 patients with COPD and bronchiolitis and 44 people with COPD and no signs of bronchiole lesion. Clinical manifestation, lung function, respiratory failure, structural changes in the lung parenchyma and biomarkers of adaptive immune response were analyzed. *Results.* Inflammatory changes in small bronchi and bronchioles in patients with acute COPD exacerbation was associated with more severe exacerbation, occurrence of the respiratory failure, need in respiratory support, lung parenchyma consolidation, increased sputum purulence, lower total serum immunoglobulin E as a marker of humoral immune response. *Conclusion.* Inflammation in bronchioles in patients with acute exacerbation of COPD is associated with more severe respiratory failure and need in respiratory support. Consolidation of the lung parenchyma is noted more often in patients with COPD and co-existing bronchiolitis. Exacerbation of COPD accompanied by bronchiolitis is characterized by less prominent humoral immune hypersensitivity response that could be diagnosed by the total serum immunoglobulin E level.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, bronchiolitis, lung parenchyma consolidation, high resolution computed tomography.

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является основной причиной госпитализации и летальных исходов, характеризуется прогрессированием воспалительного процесса в нижних дыхательных путях (НДП) и внелегочных проявлений, существенным изменением клеточно-гуморальных реакций адаптивного иммунного ответа [1–3].

По данным клинических исследований частота и тяжесть обострений оказывают наиболее существенное влияние на летальность госпитализированных и выживаемость больных ХОБЛ. Ряд клинических симптомов и сопутствующих заболеваний, биологических маркеров воспаления, показателей вентиляционной и газообменной функций легких изучаются

в качестве возможных критериев для прогнозирования исхода заболевания [4–7]. Однако остаются малоизученными их взаимосвязь с многообразием структурных изменений НДП и связанная с этим проблема персонализированного выбора терапии у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ.

При использовании компьютерной томографии (КТ) открываются новые возможности анализа микроструктуры легочной паренхимы [2, 8–10]. Обструктивные изменения бронхов и бронхиол являются важными компонентами прогрессирования нарушений вентиляционной функции легких и дыхательной недостаточности (ДН) у больных ХОБЛ [1–3, 11]. Определенные трудности представляет диагностика воспалительного поражения малых дыхательных путей, диаметр которых составляет ≤ 2 мм. Для оценки состояния малых дыхательных путей в последние годы эффективно применяется КТ высокого разрешения (КТВР), более информативная при сравнении плотности паренхимы легких на полном вдохе и в конце глубокого выдоха (инспираторная и экспираторная КТВР) или при выполнении в конце глубокого выдоха (экспираторная) [2, 8, 9, 12, 13]. В ряде работ предлагается дифференцировать типы ХОБЛ по данным КТ в зависимости от преобладания различных морфологических форм эмфиземы легких и поражения малых дыхательных путей [9, 10]. При этом клиническая значимость таких классификационных признаков, их потенциальное влияние на степень тяжести заболевания оценивается в немногих исследованиях.

Целью исследования явилось изучение типов структурных изменений НДП при использовании КТ у больных с обострением ХОБЛ во взаимосвязи с клинико-функциональными характеристиками и биологическими маркерами иммунного воспаления.

Материалы и методы

В обсервационное когортное исследование были включены больные ($n = 101$: 91 (90,1 %) мужчина, 10 (9,9 %) женщин; средний возраст – $62,5 \pm 0,89$ года) с обострением ХОБЛ, составившие основную группу. Диагноз был установлен на основании критериев GOLD (2011–2014) [4]. Критерии включения: возраст ≥ 30 лет, наличие 2 или 3 положительных критериев *N.R.Anthonisen et al.* (1987) – усиление одышки, изменение объема и увеличение гнойности мокроты [4]. Критерии исключения: вирусно-бактериальные пневмонии и иные острые или хронические инфекционные заболевания на момент начала исследования, сопутствующие онкологические заболевания, поражения легких при диффузных болезнях соединительной ткани, идиопатических интерстициальных пневмониях, гранулематозах, системных васкулитах, токсических и лекарственных воздействиях и иных редких заболеваниях, перенесенная и развивающаяся тромбоэмболия легочной артерии. Индекс массы тела (ИМТ) у больных составил $27,4 \pm 0,67$ кг / м². Курильщиками являлись

89 (88,1 %) пациентов, в т. ч. 48 (47,5 %) – курящие в настоящее время, 41 (40,6 %) – курившие в прошлом. Индекс курения (ИК) составил $40,10 \pm 1,89$ пачко-года. У всех больных проводились оценка функции внешнего дыхания (ФВД) при спирометрии при помощи теста с бронходилататором до начала лечения обострения и при достижении ремиссии. Обструктивный паттерн нарушения ФВД в период обострения характеризовался сниженными показателями в тесте после ингаляции бронходилататора объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) до $42,8 \pm 1,82$ % и его отношения к объему форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) до $55,5 \pm 1,70$ %, средней объемной скорости экспираторного потока между 25 и 75 % от форсированной жизненной емкости легких (СОС_{25–75}) до $28,1 \pm 1,56$ %. Степень тяжести ХОБЛ [4] устанавливалась на основании результатов спирометрии в соответствии с рекомендациями GOLD (2011–2014): I степень (легкая) диагностирована у 1 (1 %) больного, II (средняя) – у 15 (14,9 %), III (тяжелая) – у 64 (63,4 %), IV (крайне тяжелая) – у 21 (20,8 %). Для оценки состояния здоровья пациентов с обострением ХОБЛ использовался оценочный тест по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT), результат которого в начале обострения составил $30,1 \pm 0,57$ балла. Группу D (высокий риск обострений и выраженных клинических симптомов заболевания) (GOLD, 2014) составили 98 (97,0 %) пациентов, только у 3 (3,0 %) присутствовали классификационные признаки группы В (низкий риск обострений в будущем при выраженных клинических симптомах заболевания). Анализ ДН проводился с применением пульсоксиметрии и газоанализатора крови ABL5 (*Radiometer*, Дания), что позволило дифференцировать больных по степени тяжести и типу ДН в соответствии с российскими рекомендациями [1]. У 86 (85,1 %) пациентов установлена ДН, в т. ч. I степени – у 62 (61,4 %), II степени – у 24 (23,8 %). Показатель насыщения артериальной крови кислородом (SaO₂) составил $91,6 \pm 0,41$ %. Для оценки тяжести обострения ХОБЛ использовалась классификация *S.Burge, J.A.Wedzicha* (2003) [2]. Обострение ХОБЛ средней степени тяжести наблюдалось у 75 (74,3 %) больных, тяжелое – у 13 (12,9 %), крайне тяжелое – у 13 (12,9 %). По критериям *N.R.Anthonisen et al.* (1987) 1-й тип обострения ХОБЛ наблюдался у 29 (28,7 %), 2-й тип – у 72 (71,3 %) пациентов. Диагностика легочной гипертензии проводилась с применением эхокардиографии в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов (2007) [14]. Легочная гипертензия выявлена в 53 (52,5 %) случаях обострения ХОБЛ.

В группу сравнения результатов анализа КТВР вошли больные хроническим простым бронхитом ($n = 21$: 10 (47,6 %) мужчин и 11 (52,4 %) женщин). Диагноз был установлен на основании комплексного обследования, включавшего проведение легочных функциональных тестов. В группе сравнения женщин было больше, чем в основной ($p < 0,001$). Сред-

ний возраст был сопоставим с основной группой больных: $60,50 \pm 1,36$ года ($p > 0,1$). Статус курения был положительным у 8 (38,0 %) пациентов, что гораздо меньше, чем в основной группе ($p < 0,001$). Бывших курильщиков и курящих в настоящее время оказалось по 4 (19,0 %), что также было меньше, чем в основной группе ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно). ИК был ниже, чем в основной группе: $25,00 \pm 6,55$ пачко-лет ($p < 0,05$).

КТВР выполнялась больным ХОБЛ в условиях спирального сканирования (мультиспиральная компьютерная томография — МСКТ) на томографах *Agyilion 64* (Toshiba, Япония) и *Bright Speed Elite 16* (GE, США) при следующих условиях: напряжение 120 кВ, сила тока 100 мА в зависимости от комплекции больного. Томограф *Agyilion 64*: толщина среза — 1 мм, уровень окна (WL) —500 HU, ширина окна (WW) — 1 500. Томограф *Bright Speed Elite 16*: шаг сканирования — 2,5 мм с последующей реконструкцией по 1,25 мм; WL —550 HU; WW — 1 500. Реконструкция полученных результатов осуществлялась в режимах многоплоскостной реформации, 2D, 3D, проекции максимальных интенсивностей с анализом на рабочей станции *Vitrea 2* версии 3.9. МСКТ проводилась на высоте задержанного вдоха и в конце глубокого выдоха (инспираторная и экспираторная).

При проведении инспираторной КТВР оценивалась структура вторичной легочной долики, при этом выявлялись различные морфологические типы эмфиземы: центрилобулярная — при повышении воздушности вторичной долики дистальнее терминальной бронхиолы; панлобулярная — при равномерном разрушении межалвеолярных перегородок в пределах вторичной долики [1, 2]. Учитывалось соответствие симптома центрилобулярной эмфиземы морфологическому типу центриацинарной, а панлобулярной эмфиземы — морфологии панацинарной. При субплевральной локализации диагностировалась парасептальная эмфизема, соответствующая морфологии дистальной ацинарной. В режиме КТВР выявлялось утолщение стенок и расширение просветов крупных бронхов, перибронхиальные муфты, известные как симптомы бронхита. Бронхоэктазы определялись на основании прямых признаков — локальное расширение просвета бронхов, отсутствие уменьшения диаметра бронха по направлению к периферии; использовались и косвенные симптомы — утолщение или неровность стенок бронхов, расширение просвета бронхов, заполненных бронхиальным секретом. Консолидация легочной паренхимы диагностировалась при нахождении участков уплотнения легочной ткани, на фоне которых не прослеживался сосудистый рисунок. При сопоставлении инспираторной и экспираторной КТВР дифференцирован паттерн мозаичной плотности легочной паренхимы, связанный с нарушениями вентиляции, от неравномерной перфузии легочной ткани. Сохранение участков более низкой плотности, имеющих четкие анатомические границы соответственно междольковым и межсегментарным перегородкам, на фоне глубокого выдоха описано в литературе как

симптом воздушной ловушки, обусловленный облитерацией бронхиол [2, 9, 12]. Отличительным признаком мозаичного паттерна при бронхиолите в соответствии с рекомендациями экспертов считался равномерный кровоток, отсутствие расширения сосудов в участках неравномерной плотности, а также выявление заблокированных секретом мелких бронхов и бронхиол. При инспираторной КТВР определялись центрилобулярные очаговоподобные уплотнения, утолщенные стенки мелкие бронхи и бронхиолы, часто формирующие V- и Y-образные фигуры. К симптомам бронхиолита относились также локальные расширения бронхиол, выполненные бронхиальным секретом — бронхиолоэктазы.

МСКТ пациентам с хроническим бронхитом проводилась в режиме КТВР на томографе *Agyilion 64* (Toshiba, Япония) при напряжении 120 кВ, силе тока 100 мА в зависимости от комплекции больного, WL —500 HU, WW 1 500.

В группу контроля для оценки показателей иммунного ответа и активности системного воспаления включены здоровые, никогда не курившие лица ($n = 36$: 26 (72,2 %) мужчин, 10 (27,8 %) женщин; средний возраст — $58,4 \pm 1,52$ года).

Анализ адаптивного иммунного ответа проводился при исследовании состава иммунокомпетентных клеток периферической крови, в т. ч. содержания CD3-позитивных лимфоцитов и их субпопуляций, экспрессирующих CD4⁺ и CD8⁺, с применением иммунофлуоресцентного метода окрашивания клеток и последующим анализом с помощью флуоресцентного микроскопа (реагенты фирмы "Сорбент", Россия). Оценка типа гуморального иммунного ответа осуществлялась при измерении содержания общего сывороточного иммуноглобулина (Ig) Е иммуноферментным методом (реагенты фирмы "Алкор Био", Россия). Определение Ig классов А, М, G в периферической крови проводилось с использованием иммуноферментного метода (реагенты фирмы "Вектор-Бест", Россия). Исследование показателей активности системного воспаления, ассоциированного с ХОБЛ, С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкина (IL)-6 проводилось в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ("Вектор-Бест", Россия).

Статистический анализ демографических данных и показателей ФВД проводился с использованием критерия Стьюдента для несвязанных между собой выборок. Показатели адаптивного иммунного ответа не имели нормального характера распределения, анализировались с помощью критерия Манна–Уитни. Анализ частоты клинических симптомов, выявляемых с помощью КТВР-изменений, выполнялся с применением критерия Пирсона χ^2 и оценки отношения шансов (ОШ) с определением 95%-ного доверительного интервала (ДИ) по методу Вулф. Критический уровень значимости результатов исследования принимался $p < 0,05$. Данные получены с использованием статистической программы *Sigma Plot 11.0*.

Результаты и обсуждение

При использовании инспираторной и экспираторной МСКТ пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1-ю составили 57 (56,4 %) больных с воспалительными изменениями малых дыхательных путей; 2-ю – 44 (43,6 %) пациента, у которых отсутствовали нарушения структуры бронхиол. У 30 (29,7 %) больных изменения бронхиол были представлены симптомами мозаичной плотности, которые сохраняются на экспираторной МСКТ и обозначаются в литературе как воздушные ловушки; у 35 (34,7 %) больных выявлены центрилобулярные узелковоподобные уплотнения, V- и Y-образные фигуры, обусловленные уплотнением стенок мелких бронхов и бронхиол, бронхиолоэктазы; у 8 (7,9 %) наблюдалось сочетание симптомов воздушных ловушек с узелковоподобными центрилобулярными уплотнениями и бронхиолоэктазами.

Пациенты 1-й и 2-й подгрупп основной группы не различались по полу, статусу курения (табл. 1). У них установлен сопоставимый ИК – $40,00 \pm 2,77$ и $40,2 \pm 2,5$ пачко-года соответственно ($p > 0,1$). Отсутствовали и различия массы тела: ИМТ соста-

вил $28,2 \pm 0,9$ кг / м² в 1-й подгруппе и $26,40 \pm 1,01$ кг / м² – во 2-й ($p > 0,1$). Больные 1-й и 2-й подгрупп не различались по показателям ФВД при проведении теста после применения бронходилататора: ОФВ₁ – $40,80 \pm 2,11$ и $45,50 \pm 3,16$ % ($p > 0,1$), отношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ – $54,4 \pm 2,0$ и $56,90 \pm 2,99$ % ($p > 0,1$), СОС_{25–75} – $27,60 \pm 2,05$ % и $28,70 \pm 2,43$ % ($p > 0,1$) соответственно. В соответствии с классификацией GOLD (2011–2014) большинство пациентов обеих подгрупп были отнесены к группе D. Распространенность хронического легочного сердца в обеих подгруппах не имела значимых различий. Пациенты 1-й подгруппы были старше по возрасту ($65,20 \pm 1,04$ года), чем 2-й – ($59,10 \pm 1,41$ года) ($p < 0,001$). В 1-й подгруппе отмечалась более высокая распространенность тяжелой степени ХОБЛ, чаще наблюдались тяжелое и крайне тяжелое обострение ХОБЛ, преобладал 1-й тип обострения ХОБЛ (по классификации *N.R.Anthonisen et al.*, 1987).

Проанализирована частота различных КТВР-симптомов у больных подгрупп основной группы, в зависимости от поражения бронхиол, и в группе сравнения (табл. 2). Выявлено статистически значимое повышение вероятности консолидации парен-

Таблица 1
Сравнительная клиническая характеристика пациентов с обострением ХОБЛ
с патологическими изменениями бронхиол и при их отсутствии
Table 1

Clinical comparison of patients with acute exacerbation of COPD with or without bronchiole lesions

Характеристика больных	Подгруппы больных основной группы, n (%)		
	1-я, n = 57	2-я, n = 44	p
Пол:			
мужской	52 (91,2)	39 (88,6)	> 0,1
женский	5 (8,8)	5 (11,4)	
Всего курящих, в т. ч.:	50 (87,7)	39 (88,6)	
бывшие курильщики	23 (40,4)	18 (40,9)	
курящие в настоящее время	27 (47,4)	21 (47,7)	
Группы ХОБЛ:			
В – низкий риск обострений и mMRC ≥ 2 / CAT ≥ 10 баллов	0	3 (6,8)	> 0,1
D – высокий риск обострений и mMRC ≥ 2 / CAT ≥ 10 баллов	57 (100,0)	41 (93,2)	
Степень тяжести ХОБЛ (при ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 70 %):			
I (легкая) – ОФВ ₁ ≥ 80 % долж.	0	1 (2,3)	> 0,1
II (среднетяжелая) – $50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$	5 (8,8)	10 (22,7)	
III (тяжелая) – $30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$	42 (73,7)	22 (50,0)	< 0,02
IV (крайне тяжелая) – ОФВ ₁ < 30 %	10 (17,5)	11 (25,0)	
ДН, всего, в т. ч.:	50 (87,7)	36 (81,8)	> 0,1
I степени ($90 \% \leq \text{SaO}_2 < 95 \%$)	32 (56,1)	28 (68,2)	
II степени ($75 \% \leq \text{SaO}_2 < 90 \%$)	18 (31,6)	8 (13,6)	< 0,01
Степень тяжести обострения ХОБЛ:			
средняя – необходимо лечение системными ГКС, $\text{SaO}_2 \geq 90 \%$	39 (68,4)	36 (81,8)	> 0,1
тяжелая – $\text{SaO}_2 < 90 \%$; $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.; $\text{PaCO}_2 \leq 45$ мм рт. ст.	8 (14)	5 (11,4)	
крайне тяжелая – $\text{PaO}_2 < 60$ мм рт. ст.; $\text{PaCO}_2 > 45$ мм рт. ст.; pH > 7,35	10 (17,5)	3 (6,8)	> 0,05
Типы обострения ХОБЛ (<i>N.R.Anthonisen et al.</i>, 1987):			
1-й тип – наличие всех 3 симптомов (гнойность мокроты, усиление одышки и изменение объема мокроты)	22 (38,6)	7 (15,9)	< 0,01
2-й тип – наличие 2 из этих симптомов	35 (61,4)	37 (84,1)	< 0,01
Хроническое легочное сердце	32 (56,1)	21 (47,7)	> 0,1

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

Таблица 2
Распространенность КТВР-симптомов у больных с обострением ХОБЛ
с патологическими изменениями бронхиол и при их отсутствии

Table 2
Prevalence of HRCT signs in patients with acute exacerbation of COPD with or without bronchiole lesions

КТВР-симптомы	Группа сравнения, n = 21	Подгруппы больных основной группы		
		1-я, n = 57	2-я, n = 44	p
Типы эмфиземы легких:				
центриацинарная	3 (14,3)	40 (70,2) ³	26 (59,1) ³	> 0,05
парасептальная	3 (14,3)	15 (26,3)	13 (29,5)	
панацинарная	0	11 (19,3) ¹	8 (18,2) ¹	
Всего больных с эмфиземой	6 (28,6)	49 (86,0) ³	38 (86,4)	
Бронхит	15 (71,4)	43 (75,4)	30 (68,2)	
Бронхоэктазы	0	18 (31,6) ²	8 (18,2) ¹	
Консолидация	3 (14,3)	20 (35,1) ¹	7 (15,9)	< 0,05

Примечание: статистическая значимость различий с группой сравнения: ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,01$; ³ – $p < 0,001$.

химии легких у больных в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й (ОШ – 2,86; 95%-ный ДИ – 1,08–7,57). Остальные структурные изменения НДП встречались с одинаковой частотой в обеих подгруппах. Патология бронхиол выявлена только у больных подгрупп основной группы, но не в группе сравнения. Симптомы гетерогенной эмфиземы (центриацинарной, парасептальной), консолидации паренхимы легкого встречались как в подгруппах больных с обострением ХОБЛ, так и в группе сравнения. Частота этих структурных изменений НДП была выше в подгруппах основной группы.

Результаты анализа показателей адаптивного иммунного ответа представлены в табл. 3. При сопоставимом повышении активности системного воспаления в обеих подгруппах больных с обострением ХОБЛ уровень общего сывороточного IgE в 1-й подгруппе был более низким по сравнению со 2-й.

Полученные данные свидетельствуют о широком распространении симптомов патологии бронхиол у больных ХОБЛ, выявляемых при использовании КТВР, что подтверждает вклад бронхолита в obstructивные нарушения вентилиционной функции легких, описанный в ряде опубликованных работ [2, 11, 12]. Существенно меньшее число курящих и бывших курильщиков в группе сравнения обусловлено отсутствием симптомов вовлечения бронхиол (по данным КТВР) у этой категории пациентов. Связь курения и развития симптома воздушных ловушек отмечалась в работе [2]: показано, что бронхолит ассоциируется с более тяжелым течением обострения ХОБЛ, преобладанием обострения 1-го типа (по N.R.Anthonisen et al., 1987). Полученные результаты свидетельствуют об ассоциации поражения бронхиол с более высокой частотой консолидации паренхимы легких, более низким уровнем IgE у больных

Таблица 3
Сравнительный анализ показателей адаптивного иммунного ответа у больных с обострением ХОБЛ
с патологическими изменениями малых дыхательных путей и при их отсутствии

Table 3
Comparison of adaptive immune response in patients with acute exacerbation of COPD with or without bronchiole lesions

Показатель	Подгруппы больных основной группы						
	Контроль, n = 36		1-я, n = 57		2-я, n = 44		p
	X	m	X	m	X	m	
Лейкоциты, кл. / мкл	6 800	316,6	10 587 ¹	626,6	11 454 ¹	494,1	< 0,05
Лимфоциты, кл. / мкл	1 940	183,5	2 153	192,0	2 354	169,2	> 0,05
CD3 ⁺ -лимфоциты, кл. / мкл	1 465	72,1	1 312	144,8	1 453	116,3	
CD4 ⁺ -лимфоциты, кл. / мкл	860	36,7	605 ¹	44,0	770	79,1	
CD8 ⁺ -лимфоциты, кл. / мкл	630	22,9	482 ¹	33,5	594	58,1	
Отношение CD4 ⁺ / CD8 ⁺ , ед.	1,37	0,08	1,34	0,093	1,45	0,143	
IgG, г / л	10,4	0,28	11,5	0,53	10,9	0,56	
IgM, г / л	1,9	0,14	1,5	0,22	1,3	0,1	
IgE, г / л	32,4	4,8	236,2 ¹	36,13	331,9 ¹	36,24	< 0,05
СРБ, мг / л	3,3	0,1	37,0 ¹	7,24	26,1 ¹	4,96	> 0,05
TNF-α, пг / мл	3,01	0,6	18,5 ¹	3,95	16,3 ¹	3,52	
IL-6, пг / мл	3,0	0,34	6,0 ²	1,06	4,9 ¹	0,52	

Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой: ¹ – $p < 0,001$; ² – $p < 0,01$.

с обострением ХОБЛ. Консолидация легочной паренхимы как критерий комплексной оценки включена в предложенную J.Steer et al. (2012) шкалу DECAF для прогнозирования исхода у больных с тяжелым обострением ХОБЛ [3]. Диагностическая значимость определения повышенного уровня общего сывороточного IgE для прогнозирования эффективности системной терапии ГКС при обострении ХОБЛ ранее была показана в работах И.Я.Цеймах и соавт. [14, 15].

Используемые в настоящее время инструменты дифференцированного подхода к прогнозированию течения ХОБЛ, такие как показатели ФВД, клинические шкалы и ряд лабораторных показателей, не позволяют в полной мере оценить индивидуальные риски неблагоприятных исходов [16]. Проведение КТВР грудной клетки на фоне задержанного вдоха и в конце выдоха целесообразно у пациентов с частыми обострениями и выраженными клиническими симптомами ХОБЛ для выявления бронхолита как важного дискриминационного признака обострения этого заболевания.

Заключение

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- вовлечение бронхиол в воспалительный процесс у больных с обострением ХОБЛ, выявляемое при проведении КТВР, ассоциируется с более тяжелым течением ДН, необходимостью респираторной поддержки;
- у больных с сочетанием ХОБЛ и рентгенологических симптомов бронхолита повышена частота консолидации паренхимы легких;
- обострение ХОБЛ, ассоциирующееся с симптомами бронхолита, характеризуется менее выраженными гуморальными иммунными реакциями гиперчувствительности, маркерами которых является общий сывороточный IgE.

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Чучалин А.Г., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2008.).
3. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. Пульмонология. 2013; 3: 5–19.
4. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf
5. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
6. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): 81–89.
7. Viegi G., Pistelli F., Sherrill D.L. et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 993–1013.

8. Madani A., Keyzer C., Gevenois P.A. Computer tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur. Respir. Mon.* 2004; 30: 145–160.
9. Matsuoka S., Yamashiro T., Washko G.R. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiographics.* 2010; 30: 55–66.
10. Boschetto P., Miniati M., Miotto D. et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 450–454.
11. Чучалин А.Г., Черняев А.Л. Бронхиолиты. *Русский медицинский журнал.* 2003; 4: 156–159. http://www.rmj.ru/articles_530.htm/
12. Hansell D.M. Small airways diseases: detection and insights with computer tomography. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1294–1313.
13. Котляров П.М. Общая семиотика диффузных заболеваний легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения. *Радиология – практика.* 2003; 3: 38–44.
14. Национальные рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6 (6), Приложение 2.
15. Цеймах И.Я., Хабаров А.С., Костюченко Г.И. и др. Влияние глюкокортикоидной терапии на клеточные и гуморальные иммунные механизмы системного воспаления у больных с инфекционно-зависимым обострением хронической обструктивной болезни легких. *Туберкулез и болезни легких.* 2012; 2: 55–61
16. Цеймах И.Я., Хабаров А.С., Костюченко Г.И. Способ прогнозирования эффективности глюкокортикоидной терапии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. Патент на изобретение № 2490645 от 20.08.13.
17. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 598–604.

Поступила 12.03.15

УДК 616.24-036.12-073.756.8

References

1. Chuchalin A.G., ed. Pulmonology: National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Moscow: Atmosfera; 2008 (in Russian).
3. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease: acute exacerbation. *Pul'monologiya.* 2013; 3: 5–19 (in Russian).
4. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf
5. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.
6. Singanayagam A., Schembri S., Chalmers J.D. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): 81–89.
7. Viegi G., Pistelli F., Sherrill D.L. et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 993–1013.
8. Madani A., Keyzer C., Gevenois P.A. Computer tomography assessment of lung structure and function in pulmonary emphysema. *Eur. Respir. Mon.* 2004; 30: 145–160.
9. Matsuoka S., Yamashiro T., Washko G.R. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiographics.* 2010; 30: 55–66.

10. Boschetto P., Miniati M., Miotto D. et al. Predominant emphysema phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 450–454.
11. Chuchalin A.G., Chernyaev A.L. Bronchiolitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2003; 4: 156–159. http://www.rmj.ru/articles_530.htm (in Russian).
12. Hansell D.M. Small airways diseases: detection and insights with computer tomography. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 1294–1313.
13. Kotlyarov P.M. General symptomatology of diffuse pulmonary diseases based on high resolution computed tomography findings. *Radiologiya — praktika*. 2003; 3: 38–44 (in Russian).
14. National guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007; 6 (6), Prilozhenie 2 (in Russian).
15. Tseymakh I.Ya., Khabarov A.S., Kostyuchenko G.I. et al. Effects of steroid therapy on cellular and humoral immune mechanisms of systemic inflammation in patients with infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; 2: 55–61 (in Russian).
16. Tseymakh I.Ya., Khabarov A.S., Kostyuchenko G.I. A method to predict steroid therapy benefits in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Patent N 2490645, 2013 (in Russian).
17. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 598–604.

Received March 12, 2015
UDC 616.24-036.12-073.756.8

Информация об авторах

Цеймах Ирина Яковлевна – к. м. н., доцент кафедры терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (909) 505-35-37, факс (3852) 68-50-23; e-mail: irintsei@mail.ru

Коновалов Владимир Константинович – д. м. н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел. / факс: (3852) 24-33-81; e-mail: kon4867@gmail.com

Сокол Игорь Николаевич – старший ординатор КГБУЗ "Диагностический центр Алтайского края; тел.: (3852) 24-33-81; e-mail: isokol@dcak.ru

Усольцева Светлана Георгиевна – врач-ординатор рентгенологического отделения КГБУЗ "Городская больница № 5, г. Барнаул"; тел.: (3852) 68-84-06; e-mail: svetlanus09@mail.ru

Костюченко Геннадий Иванович – д. м. н., профессор, заместитель главного врача по научной работе КГБУЗ "Краевая клиническая больница"; тел.: (3852) 68-98-56; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Authors information

Tseymakh Irina Yakovlevna, PhD, Associate Professor at Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Physician Training, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (909) 505-35-37, fax: (3852) 68-50-23; e-mail: irintsei@mail.ru

Kononov Vladimir Konstantinovich, MD, Professor at Department of Radiology and Radiation Therapy, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (3852) 24-33-81; e-mail: kon4867@gmail.com

Sokol Igor Nikolaevich, Chief resident at State Regional Diagnostic Center of the Altay kray; tel. / fax: (3852) 24-33-81; e-mail: isokol@dcak.ru

Usol'tseva Svetlana Georgievna, Attending Physician at Radiological Division, City State Hospital N5, tel.: (3852) 68-84-06; e-mail: svetlanus09@mail.ru

Kostyuchenko Gennadiy Ivanovich, MD, Professor, Deputy Director for Science, State Regional Clinical Hospital; tel. / fax: (3852) 68-98-56; e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией

В.А.Никитин¹, Е.В.Гостева^{1,2}, Л.В.Пышнограева², Л.В.Васильева¹

1 – ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России: 394622, Воронеж, ул. Студенческая, 10;

2 – БУЗ ВО "Воронежская городская клиническая больница № 20": 394055, Воронеж, ул. Депутатская, 15

Резюме

Целью исследования явилась оценка эффективности применения фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (Конкор АМ, Takeda, Япония) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ). *Материалы и методы.* В исследовании приняли участие больные ХОБЛ ($n = 38$) II степени в стадии ремиссии в сочетании с АГ I–II степени. В качестве антигипертензивного препарата использовалась фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина. Исходно и после 12 нед. терапии у больных проводились суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиография (мониторирование по Холтеру), эхокардиография, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). *Результаты.* Через 12 нед. терапии продолжили прием препарата 34 (89,5 %) пациента. При терапии фиксированной комбинацией бисопролола / амлодипина в средней дозе 7,5 / 10 мг в сутки целевые значения АД достигнуты у 32 (84,2 %) пациентов. При анализе СМАД продемонстрированы стабильность антигипертензивного действия и значимое улучшение показателей при длительном применении препарата Конкор АМ. При длительной терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина нормализовались большинство показателей variability ритма сердца. На фоне лечения отмечена тенденция к нормализации диастолической функции сердца. При оценке показателей ФВД до и через 12 нед. терапии статистически значимых различий не получено, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина на бронхиальную проходимость. *Заключение.* Подтверждена целесообразность использования комбинированной терапии (Конкор АМ) у больных ХОБЛ с сопутствующей АГ.

Ключевые слова: бисопролол, амлодипин, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-440-446

Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension

V.A.Nikitin¹, E.V.Gosteva^{1,2}, L.V.Pyshnograeva¹, L.V.Vasil'eva¹

1 – State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia;

2 – Voronezh City Clinical Hospital N20: 15, Deputatskaya str., Voronezh, 394055, Russia

Summary

The purpose of this study was to assess efficacy of a fixed combination of bisoprolol and amlodipine (Concor AM, Takeda) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension (H). *Methods.* Thirty-eight stable patients with stage 2 COPD and stage I–II H were treated with a fixed combination of bisoprolol and amlodipine. 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), electrocardiography, echocardiography, and lung function were performed at the baseline and in 12 weeks of therapy. *Results.* Thirty four (89.5%) patients continued the treatment after 12 weeks. The therapy with the fixed combination of bisoprolol and amlodipine in average dose of 7.5 / 10 mg/day provided a target blood pressure (BP) level in 32 (84.2%) patients. ABPM analysis demonstrated stable significant improvement in BP parameters including the heart rate variability. A trend toward normalization of the left heart diastolic function was noted during treatment. Lung function did not differ significantly before and after 12 weeks of the treatment indicating that the fixed combination of bisoprolol and amlodipine did not impact negatively on bronchial obstruction. *Conclusion.* The results confirm the rationale of therapy with the fixed combination of bisoprolol and amlodipine in patients COPD and H.

Key words: bisoprolol, amlodipine, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension.

Патологии сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем являются самыми распространенными. Отмечаются общие факторы риска и патогенетические особенности развития и прогрессирования сердечно-сосудистой и респираторной патологии, оказывающие влияние на выбор тактики лечения [1].

По статистическим данным Н.А.Кароли и А.П.Реброва [2], у 61,8 % больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) определяется патология сердечно-сосудистой системы, при этом частота артериальной гипертензии (АГ) колеблется в довольно широком диапазоне – от 6,8 до 76,3 %, в сред-

нем составляя 34,3 %. Распространенность сочетания ХОБЛ у пациентов с АГ составляет 28 % [3].

По мнению большинства исследователей, при снижении напряжения кислорода в крови и тканях стимулируются хеморецепторы артериальных и венозных сосудов, усиливая симпатическую вазоконстрикцию на периферии. По мере прогрессирования АГ и усугубления бронхиальной обструкции повышается центральная α -адренергическая активность. Считается, что хроническая гипоксия, обусловленная ХОБЛ, способствует повышению артериального давления (АД) путем ухудшения эндотелийзависимости

мых вазодилатирующих механизмов [4, 5]. В случае колебания интраторакального давления, возникающего во время эпизодов бронхообструкции, активируется симпатическая нервная система и развивается вазоконстрикция, что сопровождается подъемом АД.

Лечение таких больных остается трудной задачей, т. к. при сочетании этих заболеваний значительно отягощается каждое из них [6–9].

Наиболее перспективными средствами для коррекции сосудистого повреждения, возникающего на фоне гипоксии, хронического воспаления, предупреждения поражения органов-мишеней, нарушений гемодинамики являются комбинированные препараты [8, 9].

Известно, что применение β -блокаторов у больных с бронхообструктивными заболеваниями ограничено их неблагоприятным влиянием на параметры функции внешнего дыхания (ФВД). При сочетанной патологии (АГ + хронический обструктивный бронхит) назначение β -блокаторов может ухудшить бронхиальную проходимость, что связано с блокадой β_2 -рецепторов бронхов. При использовании же селективных β -блокаторов клинически значимого влияния на параметры ФВД не отмечено [10, 11], при этом низкая частота побочных эффектов препаратов этой группы определяется именно селективностью β -блокаторов в отношении β_1 -адренорецепторов.

При назначении бисопролола — современного β -блокатора с высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов — обеспечивается контроль уровня АД в течение 24 ч, нормализуется вариабельность АД, улучшается эндотелиальная функция, отсутствует отрицательное воздействие на углеводный и липидный обмен, не вызывается и не ухудшается бронхообструкция [12, 13].

Препаратами выбора в лечении АГ у пациентов с ХОБЛ считаются антагонисты кальция [14]. При их применении не только расширяются артерии большого круга, но и отмечается дилатирующее действие на сосуды малого круга кровообращения (бронходилатация) [13, 14]. Их вазодилатирующий эффект способствует коррекции нарушений легочной гемодинамики, и уменьшению дисфункции правых отделов сердца [15, 16]. Органопротективное действие антагонистов кальция состоит в предупреждении или замедлении ремоделирования сосудов, что проявляется снижением жесткости сосудистой стенки и улучшением эндотелийзависимой вазодилатации [2, 7]. Амлодипин — наиболее изученный в контролируемых клинических исследованиях представитель данной группы антигипертензивных средств.

Конкор АМ — новый фиксированный комбинированный препарат для лечения АГ. Этот препарат сочетает высокоселективный β -адреноблокатор — бисопролол и пролонгированный дигидропиридиновый антагонист кальция — амлодипин и рекомендован для применения Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии (2010) [17].

Целью исследования явилась оценка эффективности применения фиксированной комбинации би-

сопролола и амлодипина у больных ХОБЛ в сочетании с АГ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 38$: 26 мужчин, 12 женщин) с диагнозом ХОБЛ II степени вне обострения с сопутствующей АГ I–II степени, риском сердечно-сосудистых осложнений II–III степени. Средний возраст пациентов составил $57,6 \pm 6,5$ года; длительность ХОБЛ и АГ — от 6 до 17 лет (в среднем $8,5 \pm 1,4$ года). При первичном обследовании у всех больных выявлялись повышенные значения АД, признаки ХОБЛ вне обострения. Критерии исключения: тяжелые обострения ХОБЛ, дыхательная недостаточность III степени, тяжелая форма заболевания, а также наличие схожих заболеваний — бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь, злокачественные новообразования; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по NYHA), тяжелые неконтролируемые сопутствующие заболевания и их осложнения.

Диагноз ХОБЛ был выставлен в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра, подготовленной Всемирной организацией здравоохранения (Женева, 1992) и Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (2011) на основании данных клинической картины (кашель, одышка, продукция мокроты), анамнеза заболевания, результатов физического исследования, лабораторных, функциональных методов обследования (отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и жизненной емкости легких (ЖЕЛ) $< 70\%$, постбронходилатационное значение $ОФВ_1 < 80\%$ долж.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению АГ (Российское кардиологическое общество, 2010).

Больным с сочетанием АГ и ХОБЛ для коррекции повышенных цифр АД до включения в исследование проводилась монотерапия с использованием антагонистов кальция ($n = 9$), иАПФ ($n = 14$), диуретиков ($n = 4$), а также комбинированная антигипертензивная терапия 2 препаратами без β -блокаторов ($n = 6$); при этом целевой уровень АД не был достигнут ни у одного из пациентов.

Клиническое АД ($АД_{кл.}$) вычислялось как среднее из 3 измерений на каждой руке в положении сидя после 5–10-минутного отдыха. СМАД проводилось с помощью автоматического носимого монитора *BPLab* (Россия). При этом устанавливались интервалы регистрации АД: днем — каждые 15 мин, во время сна — каждые 30 мин. В период бодрствования отмечались нормальные значения АД $< 135 / 85$ мм рт. ст., а в период сна — $< 120 / 70$ мм рт. ст. [17]. При СМАД оценивались усредненные показатели систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), пульсового АД (ПАД), среднего АД ($АД_{ср.}$), частота сердечных сокращений (ЧСС) в разные периоды суток. Нагрузка давлением оценивалась по индексу времени (ИВ); процент значений АД, превышающих днем

140 / 90 мм рт. ст., в период сна — 120 / 70 мм рт. ст.; вариабельность АД — как стандартное отклонение от средних величин (за день и ночь): для САД в дневное и ночное время — 15 мм рт. ст., для ДАД — 14 мм рт. ст. — днем и 12 мм рт. ст. — ночью [17].

Выраженность двухфазного ритма оценивалась по степени ночного снижения АД или суточному индексу, который рассчитывался как разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в процентах к среднедневным показателям. В зависимости от степени ночного снижения АД и типов суточных кривых АД выделены следующие группы больных: *dipper* (со значительным снижением ночного АД), *non-dipper* (с незначительным снижением или отсутствием снижения ночного АД), *over-dipper* (пациенты с чрезмерным снижением ночного АД), *night-peaker* (с повышением ночного АД) [18]. Величина утреннего подъема АД рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным АД в период с 4 до 10 ч, скорость утреннего подъема (СУП) АД — как отношение величины утреннего подъема ко времени роста АД. ПАД расценивалось как повышенное при значениях > 60 мм рт. ст. [19].

Критерием эффективности терапии по АД_{кл.} считалось достижение целевых уровней АД: САД < 140, ДАД < 90 мм рт. ст.; по данным СМАД САД и ДАД — 135 и 85 мм рт. ст. для дневного и 120 и 70 мм рт. ст. — для ночного времени соответственно [17].

Качество жизни оценивалось методом анкетирования по шкале периодичности и выраженности клинических симптомов от 1 до 4 баллов.

Суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру проводилось на системе "Кардиотехника 4-08" ("Инкарт", Россия). Изучались показатели вариабельности ритма сердца (BPC), рекомендованные к практическому применению при анализе 24-часовых записей: Mean NN, SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD, pNN50.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на эхосканере Vivid-3 (General Electric Medical Systems, США). Определялись показатели систолической и диастолической функций сердца [20]. Скорость и характер внутрисердечного кровотока оценивались методом доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме с расчетом общепринятых показателей. Оценка степени нарушения диастолической функции ЛЖ проводилась согласно [20].

Для выявления степени нарушения бронхиальной проходимости в группах больных и здоровых лиц методом компьютерной флоуметрии исследовалась ФВД с использованием программы ATRDS-Pneumo 4.3-9406-No-ArcS6-In3 с построением графика "петля поток—объем" и расчетом объемных и скоростных показателей. Оценка показателей проводилась по системе должных величин. Определялись ЖЕЛ; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); ОФВ₁; индекс Тиффно (ОФВ₁ / ЖЕЛ); пиковая объемная скорость выдоха (ПОС); максимальная объемная скорость при выдохе 25, 50, 75 % ФЖЕЛ (МОС_{25, 50, 75}). За норму приняты: ЖЕЛ > 79,8 %_{долж.}; ФЖЕЛ > 77,9 %_{долж.}; ОФВ₁ > 78,7 %_{долж.};

ОФВ₁ / ЖЕЛ > 85,0 %; ПОС > 73,0 %; МОС₂₅ > 68,5 %; МОС₅₀ > 61,7 %; МОС₇₅ > 55,0 %_{долж.}

Результаты и обсуждение

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина назначалась с начальной дозы 5 / 5 мг в сутки до максимальной 10 / 10 мг в сутки. Титрование дозы комбинации бисопролола и амлодипина проводилось на 2-й, 4-й, 8-й неделях до достижения целевых значений АД_{кл.} Длительность исследования составила 12 нед. При недостаточном антигипертензивном эффекте добавлялся периндоприл 5–10 мг в сутки.

Через 8 нед. прием препарата продолжили 34 (89,5 %) пациента. При терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина (средняя доза 7,5 / 10 мг в сутки) у 32 (84,2 %) больных достигнуты целевые значения АД. За 8 нед. из исследования выбыли 4 человека. Причиной была низкая приверженность лечению, обусловленная недостаточной эффективностью или плохой переносимостью проводимой терапии.

При клиническом измерении АД и ЧСС после коррекции дозы до 7,5 / 10 мг в сутки в целом по группе САД снизилось у 89,3 %, ДАД — у 85,8 %, ЧСС — у 98,1 % больных.

При применении терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина уменьшалась выраженность проявлений, снижающих качество жизни (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная взаимосвязь параметров суточного профиля АД и некоторых клинических симптомов ХОБЛ. Установлена отрицательная корреляционная зависимость между степенью ночного снижения САД и ДАД и частотой обострения ХОБЛ ($r = -0,36$), и положительная корреляционная связь между вариабельностью САД ($r = 0,31$), ДАД ($r = 0,34$) и частотой обострения ХОБЛ.

Суточный профиль АД оценивался с помощью СМАД (табл. 1).

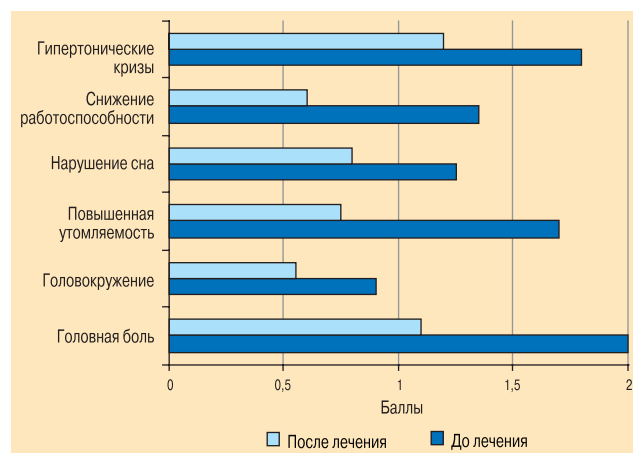


Рис. 1. Изменение показателей качества жизни после лечения фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина
Figure 1. Change in quality of life after treatment with a fixed combination of bisoprolol and amlodipine

На 12-й неделе среднесуточное САД снизилось на 14,4 мм рт. ст. ($p < 0,05$), САД в дневные и ночные часы — на 14,5 ($p < 0,05$) и 8,9 мм рт. ст. соответственно. Отмечено также статистически значимое снижение ДАД: среднесуточного — на 9,3 мм рт. ст. ($p < 0,05$), среднедневного — на 9,5 ($p < 0,05$), средненочного — на 4,4 мм рт. ст. ($p > 0,05$). ЧСС достоверно снизилась с $77,9 \pm 4,2$ до $66,8 \pm 8,5$ в минуту, что составило 16,8 %_{исх.}

Показатель нагрузки давлением под влиянием комбинированной терапии препаратами Конкор АМ + амлодипин через 12 нед. терапии претерпел существенные изменения — отмечается статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение среднесуточного (24,6 и 17,3 %), среднедневного (24,5 и 18,6 %) и средненочного (24,8 и 10,1 %) ИВ САД и ИВ ДАД соответственно.

Через 12 нед. терапии отмечена статистически значимая динамика показателей вариабельности АД — САД и ДАД за отдельные периоды суток у лиц с повышенными ее значениями, что отражает стабилизацию гемодинамических параметров.

Таблица 1
Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (M ± m)
Table 1
Change in ABPM parameters under the combined therapy of hypertension (M ± m)

Показатель	До лечения	На фоне лечения в течение 12 нед.
АД_{ср.} за сутки, мм рт. ст.:		
САД	145,2 ± 16,5	130,8 ± 13,1*
ДАД	85,7 ± 6,9	76,4 ± 5,8*
Вариабельность АД за сутки, мм рт. ст.:		
САД	18,7 ± 4,5	15,6 ± 2,3*
ДАД	15,8 ± 3,4	12,6 ± 2,1*
ИВ за сутки, %:		
САД	57,6 ± 9,5	33,0 ± 7,1*
ДАД	37,1 ± 5,2	19,8 ± 3,8*
АД_{ср.} за день, мм рт. ст.:		
САД	149,6 ± 15,9	135,1 ± 12,6*
ДАД	90,4 ± 6,2	80,9 ± 6,0*
Вариабельность АД за день, мм рт. ст.:		
САД	18,0 ± 3,3	14,6 ± 2,3*
ДАД	15,2 ± 3,3	11,3 ± 2,5*
ИВ за день, %:		
САД	53,9 ± 4,5	29,4 ± 3,1*
ДАД	39,4 ± 3,5	20,8 ± 4,2*
АД_{ср.} за ночь, мм рт. ст.:		
САД	132,1 ± 17,3	123,2 ± 14,8
ДАД	73,9 ± 8,9	69,5 ± 1,8
Вариабельность АД за ночь, мм рт. ст.:		
САД	13,8 ± 6,5	13,1 ± 3,4
ДАД	10,1 ± 4,8	9,3 ± 3,6
ИВ за ночь, %:		
САД	60,2 ± 8,8	35,4 ± 9,1*
ДАД	25,7 ± 3,2	15,6 ± 3,3*
ЧСС, в минуту	77,9 ± 4,2	66,8 ± 8,5*
ПАД за сутки, мм рт. ст.	85,6 ± 6,7	72,4 ± 5,7*

Примечание: * — $p < 0,05$.

Notes. * — is statistically significant difference, $p < 0.05$.

Анализ исходного значения ПАД ($85,6 \pm 6,7$ мм рт. ст.) в целом по группе свидетельствует об умеренном повышении этого показателя, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом сердечно-сосудистых заболеваний. Достоверное снижение ПАД (13,2 мм рт. ст., что составляет 15,4 %_{исх.}) является положительным результатом в лечении АГ у больных ХОБЛ.

В целом по группе отмечено умеренное повышение показателей СУП САД, ДАД и величина утреннего подъема ДАД. На фоне лечения в целом по группе отмечено достоверное уменьшение максимальных значений САД и ДАД в утренние часы на протяжении 12-недельного приема препарата. У больных отмечено достоверное снижение СУП ДАД и САД (на 31,8 и 21,7 % соответственно), величина утреннего подъема САД и ДАД в среднем на 37 %. Отмечено восстановление двухфазного ритма АД, заключающееся в увеличении числа лиц с суточным профилем *dipper* (с 30 до 57 %) и уменьшении числа больных с патологическим суточным профилем, что явилось результатом преимущественного действия препарата на уровень АД ночью у больных с недостаточным снижением АД в ночные часы (*non-dipper*). Так, САД снизилось с $132,1 \pm 17,3$ до $125,2 \pm 12,8$ мм рт. ст. на 4-й неделе и до $123,2 \pm 14,80$ мм рт. ст. — на 12-й неделе; ДАД — с $73,9 \pm 8,9$ до $70,2 \pm 5,1$ мм рт. ст. через 4 нед. и до $69,5 \pm 1,8$ мм рт. ст. — на 12-й неделе наблюдений.

В процессе лечения отмечена нормализация суточного профиля АД (рис. 2). Число *dipper* увеличилось с 31 до 58 %; напротив, число *non-dipper* понизилось с 62 до 40 %, а *night-peaker* — с 7 до 2 %.

Для достижения равномерного антигипертензивного действия на протяжении суток необходим индивидуальный подбор дозы препарата. Проведение СМАД целесообразно как при оценке исходного состояния больного, так и для контроля эффективности длительной терапии. При анализе СМАД продемонстрирована стабильность антигипертензивного действия и значимое улучшение показателей при длительном применении фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина. Возможно, это связано с отсутствием феномена "ускользания" эффекта на фоне комбинированной терапии. Выявлено нарастающее со временем уменьшение АД в ночные часы, что обуславливало нормализацию циркадного

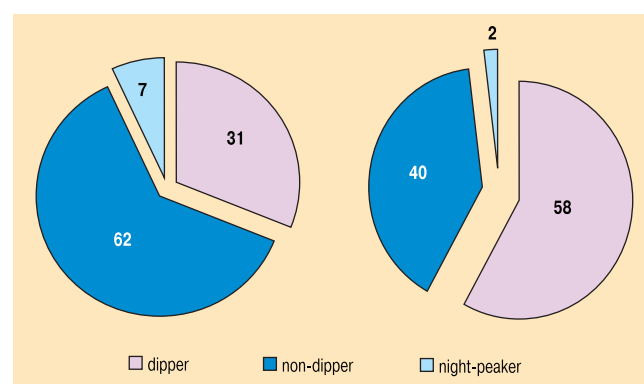


Рис. 2. Суточный профиль АД до и после 12 нед. лечения
Figure 2. Diurnal variation of blood pressure at baseline and after 12-wk treatment

ритма АД и, соответственно, увеличение числа пациентов с суточным профилем *dipper*. Прогностически неблагоприятным фактором сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ рассматривается ранний утренний подъем АД, поэтому выявленное в ходе исследования изменение показателей утренней динамики САД и ДАД следует расценивать как положительный факт лечения. Особое внимание в последнее время уделяется сохранению нормальной и снижению повышенной variability АД. Применение фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина способствовало нормализации variability АД – САД и ДАД у больных ХОБЛ за отдельные периоды суток.

На фоне комбинированной терапии у больных отмечено повышение показателей ВРС в динамике: *MeanNN* – на 15 % ($p < 0,001$), что отражает отрицательный хронотропный эффект бисопролола; *SDNN* – на 10 % ($p < 0,05$), *RMSSD* – на 38 % ($p < 0,05$), *pNN50* – на 118 % ($p < 0,05$), что связано с общим увеличением ВРС под действием терапии.

Таким образом, при длительном лечении фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина отмечено достоверное увеличение большинства показателей временного анализа ВРС. Прирост показателей был более выраженным у больных с исходно нормальным уровнем ВРС, при этом в ходе титрационной дозы им потребовалась наименьшая среднесуточная доза препарата.

При ЭхоКГ-исследовании до лечения у 27 (71 %) пациентов отмечено нарушение раннего диастолического наполнения, увеличение кровотока во время предсердной систолы, снижение показателей отношения E/A и увеличение времени изоволюмического расслабления. У всех пациентов с диастолической дисфункцией выше были показатели САД_{кл.} ($150,1 \pm 2,9$ мм рт. ст.), ДАД_{кл.} ($92,7 \pm 1,8$ мм рт. ст.) и более длительный анамнез ХОБЛ по сравнению со значением по группе. На фоне лечения фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина достоверно увеличивалась фракция быстрого наполнения (Ve) на 13,6 % и уменьшалось время изоволюмического расслабления на 11,4 %, при этом отмечена тенденция к уменьшению скорости пика А на 6,6 % и, соответственно, увеличивалось соотношение Ve/Va на 18,7 % (рис. 3).

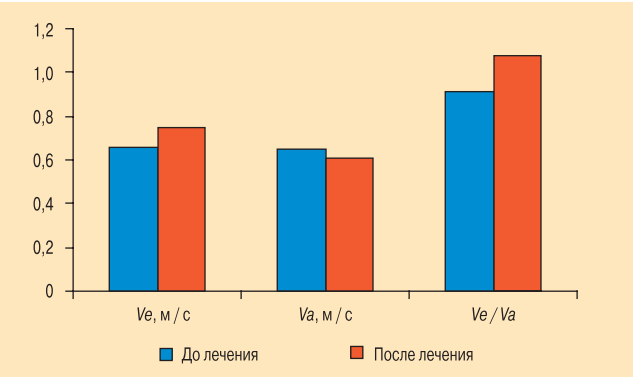


Рис. 3. Динамика показателей диастолической функции сердца
Figure 3. Change in the left heart diastolic function

Таблица 2
Показатели ФВД у больных ХОБЛ и АГ
до и после лечения

Table 2
Lung function parameters in patients with COPD and H at
baseline and after the treatment

Показатель ФВД, %	До лечения	После 12 нед. лечения
ЖЕЛ	72,74 (72,46; 77,24)	74,60 (69,84; 78,23)
ФЖЕЛ	66,14 (63,45; 68,65)	67,14 (64,32; 68,70)
ОФВ ₁	62,60 (58,13; 71,44)	64,33 (60,28; 79,44)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	64,28 (62,26; 68,65)	66,28 (59,04; 68,38)
ПОС	60,46 (57,48; 62,16)	62,18 (59,54; 73,48)
МОС ₂₅	58,64 (51,38; 62,54)	61,91 (58,35; 65,16)
МОС ₅₀	44,88 (41,33; 48,26)	45,99 (40,24; 51,18)
МОС ₇₅	46,59 (42,84; 52,48)	48,15 (41,35; 53,84)

Диастолическая дисфункция может предшествовать развитию гипертрофии левого желудочка, обуславливая развитие недостаточности кровообращения даже при нормальной систолической функции [13, 15]. Поэтому выбор антигипертензивного средства, позитивно влияющего на диастолическую дисфункцию левого желудочка, является фактором профилактики сердечной недостаточности. Величина прироста ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора сальбутомола составила в группах от 9,34 % (максимально) до 7,68 % (минимально).

Установлено, что комбинированная терапия способствовала регрессу ремоделирования сердца, заключающемуся в нормализации диастолической функции, причем эффект коррелировал с длительностью применения препарата.

В процессе лечения больным дважды проводилось исследование ФВД. Статистически значимых изменений после 12 нед. терапии не выявлено. Результаты представлены в табл. 2.

Заключение

Таким образом, в результате анализа изменений показателей ФВД у больных ХОБЛ с сопутствующей АГ при применении комбинированной терапии не выявлено достоверной динамики значений по сравнению с исходными данными. Подтверждена целесообразность использования фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина (Конкор АМ) у больных ХОБЛ с сопутствующей АГ.

Литература

- Белевский А.С., ред. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ. Пересмотр 2011 г. Пер. с англ. М.: PPO; 2012.
- Кароли Н.А., Ребров А.П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина*. 2005; 9: 10–16.
- Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969.
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Погонченкова И.В. и др. Артериальная гипертензия у больных хронически-

- ми обструктивными болезнями легких. Клинико-функциональные особенности, выбор терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004; 5 (3): 33–42.
5. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. *Consilium Medicum: Экстравыпуск*. 2010: 11–16.
 6. Авдеев С.Н. Интенсивная терапия в пульмонологии. М.: *Атмосфера*; 2014: 153–182.
 7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Галявич А.С. и др. Антигипертензивная эффективность антагонистов кальция у больных с артериальной гипертензией в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений. *Системные гипертензии*. 2008; 4: 29–32.
 8. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 4: 9–16.
 9. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007; 2: 104–116.
 10. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия у больных с сопутствующими состояниями и заболеваниями: как выбрать оптимальное лечение. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (21): 1445–1457.
 11. Латышева Е.А., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. и др. Гипотензивная терапия у больных с сочетанием гипертонической болезни и бронхиальной астмы. *Артериальная гипертензия*. 2009; 15 (1): 71–77.
 12. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 31: 143–147.
 13. Адашева Т.В., Задонченко В.С., Павлов С.В. Органопротективные и плеiotропные эффекты амлодипина у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2010; 3: 165–171.
 14. Остроумова О.Д., Фомина В.М., Полосова Т.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: оптимальный подход. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 9–14.
 15. Sin D.D., Wu L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959.
 16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (4-й пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 3–25.
 17. Рогоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. Суточное мониторирование артериального давления: Методические вопросы. М.: *Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ*; 1997.
 18. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH / ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 105 (1): 7–94.
 19. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца. *Российский кардиологический журнал*: Прил. 2012; 3 (95): 1–28.
 20. Karoli N.A., Rebrov A.P. Endothelial dysfunction and its value for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 9: 10–16 (in Russian).
 21. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (4): 962–969.
 22. Zadionchenko B.C., Adasheva T.V., Pogonchenkova I.V. et al. Hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clinical and functional features and a choice of treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2004; 5 (3): 33–42 (in Russian).
 23. Chuchalin A.G. Advances in the treatment of asthma in Russia at the first decade of the new millennium. *Consilium Medicum: Ekstravypusk*. 2010: 11–16 (in Russian).
 24. Avdeev S.N. Intensive care in pulmonology. Moscow, *Atmosfera*; 2014: 153–182. (in Russian).
 25. Chazova I.E., Ratova L.G., Galyavich A.S. et al. Anti-hypertensive efficacy of calcium antagonists in patients with hypertension according to cardiovascular risk. *Sistemnye gipertenzii*. 2008; 4: 29–32 (in Russian).
 26. Karoli N.A., Rebrov A.P. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular diseases. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2009; 4: 9–16 (in Russian).
 27. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease. *Pul'monologiya*. 2007; 2: 104–116 (in Russian).
 28. Karpov Yu.A. Hypertension in patients with co-morbidity: how to choose the optimal treatment? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 16 (21): 1445–1457 (in Russian).
 29. Latsheva E.A., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. et al. Antihypertensive therapy in patients with co-morbidity of hypertension and bronchial asthma. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009; 15 (1): 71–77 (in Russian).
 30. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1986; 31: 143–147.
 31. Adasheva T.V., Zadionchenko B.C., Pavlov S.V. Organoprotective and pleiotropic effects of amlodipine in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Serdse: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachey*. 2010; 3: 165–171 (in Russian).
 32. Ostroumova O.D., Fomina V.M., Polosova T.A. Combined therapy for hypertension: the optimal approach. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 9–14 (in Russian).
 33. Sin D.D., Wu L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959.
 34. Diagnosis and treatment of hypertension: Russian guidelines (the 4th edition). *Sistemnye gipertenzii*. 2010; 3: 3–25 (in Russian).
 35. Rogozha A.N., Nikol'skiy V.P., Oshchepkova E.V. 24^h blood pressure monitoring: methodological issues. Moscow: *Rossiyskiy kardiologicheskij nauchno-proizvodstvennyy kompleks MZ RF*; 1997 (in Russian).
 36. ESH / ESC recommendation on treatment of hypertension, 2013. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2014; 105 (1): 7–94 (in Russian).
 37. Recommendations on quantitative evaluation of heart chambers structure and function. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*: Pril. 2012; 3 (95): 1–28 (in Russian).

Поступила 02.04.15

УДК [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-085.2

References

1. Belevskiy A.S., ed. Global Strategy for Diagnosis, management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English. Moscow: *Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo*; 2012 (in Russian).

Received April 02, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616.12-008.331.1]-085.2

Информация об авторах:

Никитин Владимир Анатольевич – к. м. н., ассистент кафедры терапии ИДПО ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (920) 414-76-52; e-mail: v.nikitin1@bk.ru

Гостева Елена Владимировна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России, врач функциональной диагностики БУЗ ВО "Воронежская городская клиническая больница № 20"; тел.: (910) 348-57-97; e-mail: yanavrn@yandex.ru

Пышнограева Людмила Васильевна – к. м. н., зам. главврача по медицинской части, врач-кардиолог БУЗ ВО "Воронежская городская клиническая больница № 20"; тел.: (473) 236-80-20; e-mail: mdm112@mail.ru

Васильева Людмила Валентиновна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии ИДПО ГБОУ ВПО "Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (910) 347-36-87; e-mail: ludmilvasil@mail.ru

Authors information

Nikitin Vladimir Anatol'evich, PhD, Assistant Lecturer at the Department of Therapy, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (920) 414-76-52; e-mail: v.nikitin1@bk.ru

Gosteva Elena Vladimirovna, PhD, Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; functional diagnostics specialist at the Voronezh City Clinical Hospital N20; tel.: (910) 348-57-97; e-mail: yanavrn@yandex.ru

Pyshnograeva Lyudmila Vasil'evna, PhD, Deputy Chief Medical Officer, cardiologist at the Voronezh City Clinical Hospital N20; tel.: (473) 236-80-20; e-mail: mdm112@mail.ru

Vasil'eva Lyudmila Valentinovna, MD, Professor, Head of Department at the Department of Therapy, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 347-36-87; e-mail: ludmilvasil@mail.ru

Клиническая эффективность применения комплексной программы легочной реабилитации у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом

А.В.Будневский¹, А.В.Чернов^{1,2}, Я.В.Исаева¹, Е.Ю.Малыш¹

1 – ГБОУ ВПО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России: 394000, Воронеж, Студенческая, 10;

2 – БУЗ ВО "Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1": 394065, Воронеж, просп. Патриотов, 23

Резюме

В случае сочетанного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и метаболического синдрома (МС) необходим комплексный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям; требуется также разработка программ легочной реабилитации с учетом сопутствующего МС, чем и определена актуальность данного исследования. *Цель.* Оценка клинической эффективности комплексной программы легочной реабилитации у больных ХОБЛ + МС с помощью обучения пациентов, отказа от курения, физических тренировок (ФТ), коррекции питания при добавлении к стандартной терапии ХОБЛ. *Материалы и методы.* В исследование были включены больные ХОБЛ средней степени тяжести в стадии ремиссии в сочетании с МС в возрасте 18–60 лет ($n = 70$: 27 (38,6 %) женщин, 43 (61,4 %) мужчины; средний возраст – $48,31 \pm 0,64$ года). Методом случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы: больным 1-й группы ($n = 35$) в дополнение к стандартной терапии ХОБЛ проводился курс легочной реабилитации, 2-й ($n = 35$) – только стандартная терапия ХОБЛ. В рамках комплексного обследования при включении в исследование и через 12 мес. оценивались клинико-инструментальные и лабораторные показатели. *Результаты.* В 1-й группе больных выявлены достоверные различия по снижению числа обострений ХОБЛ; вызовов бригад скорой медицинской помощи; госпитализаций; степени выраженности клинических симптомов ХОБЛ и их влиянию на физическую активность и состояние здоровья пациентов; повышение общего качества жизни (КЖ) и переносимости физических нагрузок. *Заключение.* В лечебно-профилактические мероприятия среди больных ХОБЛ + МС необходимо включать образовательные программы и ФТ, разработанные с учетом сопутствующей соматической патологии с целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий и улучшения КЖ пациентов данной категории.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, легочная реабилитация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-447-455

Clinical efficacy of pulmonary rehabilitation program in patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome

A.V.Budnevskiy¹, A.V.Chernov^{1,2}, Ya.V.Isaeva¹, E.Yu.Malysh¹

1 – State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia: 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394622, Russia;

2 – Voronezh City Clinical Emergency Hospital N1: 23, Patriotov av., Voronezh, 394065, Russia

Summary

Co-morbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic syndrome (MS) creates the need of comprehensive approach to treatment, and prevention and rehabilitation of the patients. *The aim.* The objective of this study was to evaluate clinical efficacy of a comprehensive pulmonary rehabilitation program in patients with COPD and MS. This program was based on patient education, smoking cessation, physical training, and nutritional correction in addition to the standard treatment of COPD. *Methods.* The study involved 70 patients (27 women (38.6%) and 43 men (61.4%) with stable moderate COPD and MS aged 18 to 60 years (mean age, 48.31 ± 0.64 years). The patients were randomly divided into two groups: 35 patients were involved in a pulmonary rehabilitation program in addition to the standard therapy of COPD; other 35 patients were treated with the standard therapy. Clinical and laboratory parameters were assessed at baseline and in 12 months. *Results.* To the end of the study the groups differed significant in number of COPD exacerbations, emergency calls, hospitalizations, clinical symptoms of COPD and impact of the disease on physical activity and health status of the patients, quality of life (QOL), and physical tolerance. *Conclusions:* Management of patients with comorbid COPD and MS should include specific educational programs and physical training in order to improve treatment efficacy and quality of life of the patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, pulmonary rehabilitation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к группе хронических воспалительных заболеваний легких, характеризующихся частично обратимым ограничением воздушного потока [1, 2].

Предполагается, что к 2020 г. ХОБЛ станет одной из 3 ведущих причин смерти в мире, чем подтвер-

ждается высокая социальная значимость данного заболевания [1, 2]. Возникая у лиц старше 40 лет, ХОБЛ часто сочетается с патологией других органов и систем [2–4].

Согласно концепции Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global*

Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), 2013), ХОБЛ — заболевание со значительными внелегочными системными проявлениями, такими как сахарный диабет (СД) 2-го типа, кахексия, ожирение, дислипидемия, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, остеопения, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, синдром ночного апноэ, легочное сердце, легочная гипертензия, рак легких, тревожные расстройства и депрессия, которые существенно отягощают течение болезни [2–8].

С другой стороны, в мире наблюдается существенный рост числа пациентов с метаболическим синдромом (МС) — до 25,0 % взрослого населения, что связано с широкой распространенностью избыточной массы тела и ожирения [9, 10].

Ключевым моментом патогенеза как ХОБЛ, так и МС является концепция хронического персистирующего системного воспаления, результатом которого являются функциональные и структурные изменения других органов и систем [2, 3, 11, 12].

Важно отметить, что ХОБЛ — заболевание, которое можно предотвратить и лечить [1, 2]. Согласно GOLD (2013), при терапии ХОБЛ внимание должно быть уделено не только фармакологическим, но и нефармакологическим методам. В основе разработки программ нефармакологического лечения и профилактики обострения ХОБЛ (легочной реабилитации) следует придерживаться индивидуального подхода к каждому пациенту с учетом сопутствующей патологии [1, 13–16].

Таким образом, в случае сочетанного течения ХОБЛ + МС необходим комплексный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям и разработка программ легочной реабилитации с учетом сопутствующего МС, чем определена актуальность данного исследования.

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности комплексной программы легочной реабилитации у больных ХОБЛ + МС при добавлении к стандартной терапии ХОБЛ с помощью обучения пациентов, отказа от курения, физических тренировок (ФТ), коррекции питания.

Материалы и методы

В исследование были включены больные ХОБЛ средней степени тяжести в стадии ремиссии в сочетании с МС в возрасте от 18 до 60 лет ($n = 70$: 27 (38,6 %) женщин, 43 (61,4 %) мужчины; средний возраст $48,31 \pm 0,64$ года). Диагноз ХОБЛ был выставлен на основании жалоб, анамнеза, объективного статуса, данных спирометрии в соответствии с GOLD (2011). МС диагностировался в соответствии с критериями Международной диабетической федерации (2005) [9].

Из исследования были исключены пациенты моложе 18 и старше 60 лет, с ХОБЛ легкой и тяжелой степени тяжести, ХОБЛ в период обострения, установленным СД, с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, функциональными нарушениями и тяжелыми сопутствующими заболеваниями и их осложнениями.

Всем больным ХОБЛ проводилась стандартная терапия согласно рекомендациям GOLD (2011): ингаляционные М-холинолитики длительного действия (тиотропия бромид 18 мкг в сутки), ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия (формотерол 24 мкг в сутки) и комбинированные препараты короткого действия (беродуал) по требованию.

Методом случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы: больным 1-й группы ($n = 35$) в дополнение к стандартной терапии ХОБЛ проводился курс легочной реабилитации, 2-й ($n = 35$) — только стандартная терапия ХОБЛ.

В рамках комплексного обследования при включении в исследование и через 12 мес. оценивались следующие клинико-инструментальные и лабораторные показатели:

- тяжесть течения ХОБЛ с использованием компьютерной программы "Система управления лечебно-диагностическим процессом у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ (*Pulmosys*)" по показателям "число обострений заболевания в течение последних 12 мес.", "число вызовов скорой медицинской помощи (СМП) в течение последних 12 мес.", "число госпитализаций в течение последних 12 мес.";
- выраженность клинических симптомов ХОБЛ (одышка, кашель с мокротой, общая слабость) при использовании 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ);
- количественная оценка степени тяжести одышки с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета — *Modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Questionnaire*;
- влияние заболевания на самочувствие и повседневную деятельность пациента с ХОБЛ с помощью *COPD Assessment Test (CAT)*;
- качество жизни (КЖ), оцененное с помощью шкалы респираторного вопросника Клиники Святого Георгия для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire — SGRQ*);
- спирометрия с оценкой форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); жизненной емкости легких (ЖЕЛ); объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$); индекса Тиффно ($ОФВ_1 / ЖЕЛ$); пиковой объемной скорости; максимальной объемной скорости, измеренной после выдоха первых 75, 50 и 25 % ФЖЕЛ ($МОС_{75, 50, 25}$); прироста $ОФВ_1$ после проведения бронхолитической пробы;
- толерантность к физической нагрузке (ТФН) по результатам 6-минутного шагового теста (6-МШТ);
- КЖ с помощью опросника *The Short Form-36 (SF-36)* с оценкой 8 параметров (баллы): физическая активность, роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, боль, общее восприятие здоровья, жизнеспособность, социальная активность, роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности, психическое здоровье;

• динамика показателей окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ), систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), уровней гликемии натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой (ПНГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ). В курс легочной реабилитации больных ХОБЛ + МС были включены обучение пациентов, отказ от курения, ФТ, диетические рекомендации. При обучении проводился цикл семинарских занятий длительностью 1 ч 30 мин (5 занятий в течение 1 нед.) в группах по 4–5 человек. На семинарах обсуждались вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, лечения и профилактики ХОБЛ + МС. Для курящих пациентов проводился дополнительный семинар, посвященный табачной зависимости и современным эффективным способам ее лечения. Ежедневно в течение 30 дней после обучения при ФТ проводился комплекс лечебной гимнастики (ЛГ) с учетом сопутствующего МС.

Статистический анализ полученных данных выполнен на персональном компьютере с использованием программы *Statgraphics Plus 5.1*.

Результаты и обсуждение

При проведении курса легочной реабилитации у больных ХОБЛ + МС наблюдалась статистически значимая положительная динамика ряда исследуемых параметров, тогда как на фоне только стандартной терапии основного заболевания достоверной динамики показателей не получено.

Так, в 1-й группе больных ХОБЛ + МС на фоне курса легочной реабилитации через 12 мес. досто-

верно снизилось число обострений заболевания, вызовов бригад СМП и госпитализаций – в 1,8; 2,3 и 2,1 раза ($F = 47,01$; $p = 0,0002$; $F = 69,10$; $p = 0,0000$; $F = 77,13$; $p = 0,0004$) соответственно. Динамика исследуемых показателей в группе больных ХОБЛ + МС 2-й группы, которые получали только стандартное лечение основного заболевания, была статистически незначима ($p > 0,05$) (табл. 1). Также у больных 1-й группы отмечена значимая положительная динамика выраженности симптомов одышки, кашля, мокроты и общей слабости по ВАШ – в 2,3; 2,9; 3,6 и 2,4 раза ($F = 85,97$; $p = 0,0001$; $F = 12,89$; $p = 0,0002$; $F = 20,12$; $p = 0,0008$; $F = 45,29$; $p = 0,0003$) соответственно. Во 2-й группе динамика выраженности симптомов заболевания через 12 мес. наблюдения была недостоверной ($p > 0,05$) (табл. 2).

У больных ХОБЛ + МС на фоне курса легочной реабилитации получена значимая положительная динамика степени тяжести одышки по mMRC в 1,9 раза ($F = 37,88$; $p = 0,0000$). В группе больных ХОБЛ + МС, получавших только стандартное лечение основного заболевания, через 12 мес. динамика исследуемого показателя была статистически незначимой ($p > 0,05$) (табл. 3).

По результатам САТ в группе больных ХОБЛ + МС выявлены достоверно более высокие показатели (на 6,24 балла), чем в группе ХОБЛ без МС ($F = 116,40$; $p = 0,0001$), что говорит о дополнительном отрицательном влиянии МС на самочувствие (табл. 4). И, наоборот, коррекция компонентов МС оказывает дополнительное положительное влияние на повседневную активность.

В группе ХОБЛ + МС отмечено достоверное снижение оцениваемых параметров 4 шкал опросника SGRQ по сравнению с ХОБЛ без МС: симптомы –

Таблица 1
Динамика числа обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций за 12 мес.

Table 1
Change in number of exacerbations, emergency calls, and hospitalizations in the patient groups during 12 months

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Обострения	3,96 ± 0,43	2,24 ± 0,10*	4,01 ± 0,39	4,21 ± 0,28
Вызов бригады СМП	3,80 ± 0,37	1,59 ± 0,25*	3,75 ± 0,27	3,91 ± 0,48
Госпитализация	2,93 ± 0,11	1,41 ± 0,24*	3,08 ± 0,41	3,33 ± 0,25

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

Таблица 2
Динамика оценки выраженности симптомов ХОБЛ по ВАШ, баллы

Table 2
Change in COPD symptoms according to visual analogue scale

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Одышка	6,03 ± 0,81	2,66 ± 0,29*	5,97 ± 0,23	6,11 ± 0,62
Кашель	5,87 ± 0,36	2,04 ± 0,23*	5,73 ± 0,71	5,86 ± 0,44
Мокрота	3,81 ± 0,21	1,06 ± 0,49*	3,91 ± 0,38	3,70 ± 0,82
Общая слабость	4,55 ± 0,81	1,88 ± 0,49*	4,71 ± 0,75	4,83 ± 0,57

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

Таблица 3
Динамика выраженности одышки по mMRC, баллы
Table 3
Change in dyspnea severity according to mMRC scale

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Одышка по mMRC	1,74 ± 0,56	0,94 ± 0,64*	1,66 ± 0,59	1,70 ± 0,42

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).
Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

Таблица 4
Результаты теста оценки ХОБЛ через 12 мес., баллы
Table 4
COPD Assessment Test results in the patients groups in 12 months

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Оценка по САТ	22,54 ± 4,06	16,32 ± 3,05*	23,23 ± 4,09	24,34 ± 3,01

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).
Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

на 7,18 балла ($F = 57,12$; $p = 0,0002$); активность – на 7,29 балла ($F = 104,28$; $p = 0,0000$); влияние заболевания – на 6,45 балла ($F = 73,61$; $p = 0,0000$); общий показатель – на 7,34 балла ($F = 119$; $p = 0,0003$) (табл. 5). Установлено, что субъективная оценка больными 1-й группы выраженности симптомов заболевания, их влияние на повседневную активность, психоэмоциональное состояние достоверно изменяется в положительную сторону, расширяя социальные возможности и тем самым оказывая положительное влияние на общее КЖ.

Следует отметить, что при анализе полученных через 12 мес. спирометрических показателей у больных 1-й и 2-й групп достоверных различий не выявлено.

При анализе показателей 6-МШТ через 12 мес. выявлена достоверная положительная динамика

ТФН в группе больных ХОБЛ + МС на фоне курса легочной реабилитации на 55 м ($F = 10,77$; $p = 0,0000$). В группе больных ХОБЛ + МС, которые получали только стандартное лечение основного заболевания, через 12 мес. достоверных изменений ТФН не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 6).

У больных ХОБЛ + МС на фоне курса легочной реабилитации получена достоверная положительная динамика показателей физического и психосоциального статуса, оцениваемых по результатам опросника SF-36: физическая активность – на 12,05 балла ($F = 34,01$; $p = 0,0000$); роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности – на 12,57 балла ($F = 15,16$; $p = 0,0103$); боль – на 12,87 балла ($F = 56,19$; $p = 0,0000$); общее восприятие здоровья – на 12,81 балла ($F = 74,44$; $p = 0,0000$); жизнеспособность – на 11,28 балла ($F = 110,32$; $p = 0,0006$);

Таблица 5
Оценка КЖ по опроснику SGRQ через 12 мес., баллы
Table 5
Assessment of quality of life with SGRQ in the patient groups in 12 months

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Симптомы	77,21 ± 3,78	70,32 ± 3,46*	79,01 ± 4,11	80,32 ± 3,77
Активность	70,32 ± 2,98	58,62 ± 5,62*	69,14 ± 3,54	71,33 ± 2,96
Влияние заболевания	60,65 ± 4,81	53,38 ± 4,37*	59,77 ± 3,99	60,12 ± 5,04
Общий показатель	67,51 ± 3,78	59,42 ± 3,86*	68,13 ± 4,15	70,27 ± 3,88

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).
Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

Таблица 6
Динамика ТФН
Table 6
Change in physical tolerance in the patient groups

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
Результат 6-МШТ, м	347 ± 6,1	402 ± 7,9*	348 ± 7,4	344 ± 6,9

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).
Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

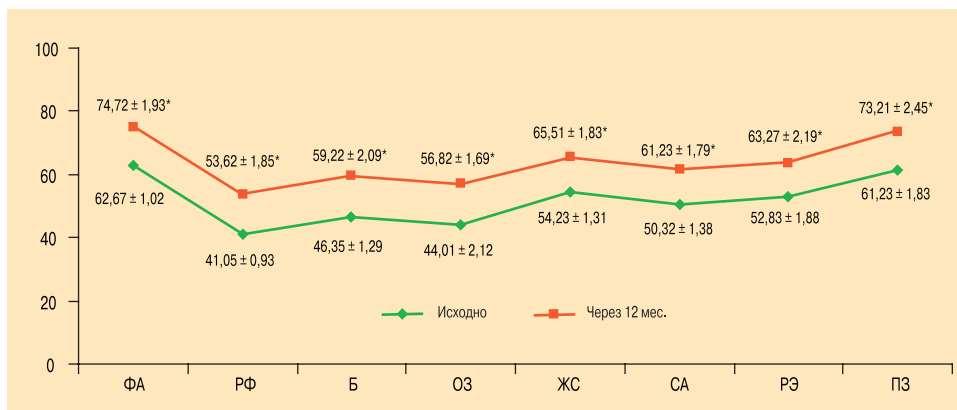


Рис. 1. Динамика общего КЖ у больных ХОБЛ + МС на фоне легочной реабилитации
Figure 1. Change in quality of life total score in patients with COPD and MS involved in pulmonary rehabilitation

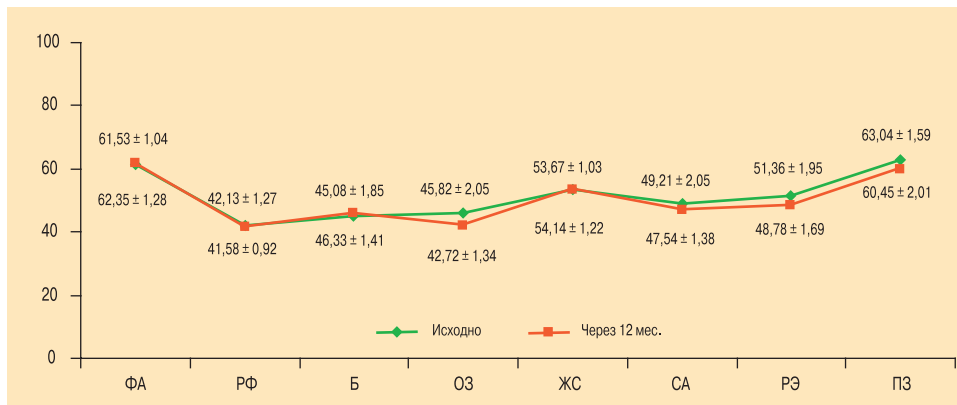


Рис. 2. Динамика общего КЖ у больных ХОБЛ + МС на фоне стандартного лечения
Figure 2. Change in quality of life total score in patients with COPD and MS under standard treatment

социальная активность – на 10,91 балла ($F = 44,72$; $p = 0,0000$); роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности – на 10,44 балла ($F = 16,56$; $p = 0,0040$); психическое здоровье – на 11,98 балла ($F = 11,77$; $p = 0,0001$). В группе больных ХОБЛ + МС, которые получали только стандартное лечение основного заболевания, динамика показателей КЖ была статистически незначимой ($p > 0,05$) (рис. 1, 2).

Что касается влияния курса легочной реабилитации на компоненты МС, были получены следующие результаты: в 1-й группе больных ХОБЛ + МС на фоне курса легочной реабилитации через 12 мес. у женщин достоверно уменьшился ОТ на 8,8 см ($F = 6,91$; $p = 0,0394$); у мужчин – на 5,25 см ($F = 18,32$; $p = 0,0401$). У данной категории больных достоверно снизился ИМТ на 1,28 кг / м² ($F = 5,72$; $p = 0,0311$). Динамика указанных показателей в группе больных ХОБЛ + МС, получавших только стандартное лечение ХОБЛ, была статистически незначима ($p > 0,05$) (табл. 7).

У больных ХОБЛ + МС на фоне курса легочной реабилитации средние значения уровня САД и ДАД снизились на 4,37 и 5,02 мм рт. ст. ($F = 34,11$; $p = 0,0001$; $F = 16,73$; $p = 0,0067$) соответственно. В группе больных ХОБЛ + МС, получавших только стандартное лечение основного заболевания, динамика уровня АД была статистически незначимой ($p > 0,05$) (табл. 8).

На фоне курса легочной реабилитации у больных ХОБЛ + МС уровень ТГ снизился на 0,10 ммоль / л ($F = 8,77$; $p = 0,0589$), уровень ХС ЛПВП повысился на 0,09 ммоль / л ($F = 101,02$; $p = 0,0567$), уровень ХС ЛПНП снизился на 0,1 ммоль / л ($F = 81,47$; $p = 0,0532$). Изменения между группами недостоверны, но отмечена тенденция к более выраженным положительным изменениям липидного спектра среди больных 1-й группы (табл. 9).

В группе больных ХОБЛ + МС на фоне курса легочной реабилитации изменились уровни глюкозы после ПНГ и натощак с тенденцией к достоверности

Таблица 7
Динамика ОТ и ИМТ
Table 7

Change in waist circumference and body mass index in the patient groups

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
ОТ, см:				
женщины	111,04 ± 2,11	102,24 ± 2,79*	110,22 ± 2,03	112,78 ± 2,4
мужчины	100,41 ± 1,56	95,16 ± 1,62*	99,65 ± 1,34	100,23 ± 2,11
ИМТ, кг / м ²	31,52 ± 0,47	30,65 ± 0,44*	32,01 ± 0,82	32,15 ± 1,02

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).
Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

Таблица 8
Динамика уровня АД, мм рт. ст.
Table 8

Change in blood pressure in the patient groups

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
САД	151,63 ± 0,77	146,26 ± 1,04*	150,21 ± 0,91	151,53 ± 1,25
ДАД	96,14 ± 0,87	91,12 ± 0,55*	95,73 ± 1,03	95,99 ± 1,67

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).
Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

на 0,49 и 0,38 ммоль / л соответственно ($F = 16,82$; $p = 0,0577$; $F = 79,12$; $p = 0,0533$) (табл. 10).

Основными задачами легочной реабилитации являются снижение выраженности симптомов и экономических затрат на лечение, восстановление функциональных возможностей пациента, повышение общего КЖ. Наиболее важным аспектом ЛГ является индивидуальный подход с учетом степени выраженности дыхательной недостаточности, наличия сопутствующих заболеваний и системных проявлений ХОБЛ. Данные задачи решаются при помощи разработанного комплекса ЛГ (см. Приложение). Через 12 мес. наблюдалось достоверное снижение числа обострений ХОБЛ, вызовов бригад СМП, госпитализаций, а также уменьшение степени выраженности клинических симптомов ХОБЛ, степени тяжести одышки и ее влияния на физическую активность и состояние здоровья пациентов, степени влияния симптомов ХОБЛ на физическое и эмоциональное самочувствие пациентов, влияния респираторных нарушений на физическую активность, повседневную и трудовую деятельность, эмоциональное восприятие болезни, психосоциальную адаптацию пациентов; повышение ТФН. Это позволяет повысить и физический, и психосоциальный статус общего КЖ пациентов данной категории. Кроме того, отмечено положительное влияние на

динамику компонентов МС. Соответственно при проведении разработанного курса ЛГ обеспечивается комплексный подход к нефармакологическим методам лечения и профилактике обострения ХОБЛ, что, в свою очередь, оказывает дополнительное положительное влияние на психоэмоциональное состояние больных за счет коррекции МС.

Полученные эффекты объясняются тем, что программа легочной реабилитации – это обучение с раскрытием вопросов этиологии, патогенеза и клинической картины, методов диагностики и мониторинга течения ХОБЛ, этиопатогенеза МС, критериев диагностики компонентов МС, влияния МС на ХОБЛ с предоставлением больным образовательных брошюр, листовок, информационных буклетов, касающихся вопросов ХОБЛ + МС. Этим обусловлена мотивация больных на достижение результата. Следующий этап – собственно ФТ в качестве средства поддерживающей, восстановительной, профилактической терапии, способствующие улучшению функции периферических групп мышц. При этом нормализуются функции иммунной системы, повышается неспецифическая защита и устойчивость организма, стимулируются процессы обмена, оказывается положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, улучшается нервно-психический статус, снижается выраженность симптомов болезни [17].

Таблица 9
Динамика уровня показателей липидного спектра, ммоль / л
Table 9
Change in serum lipid parameters in the patient groups

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
ТГ	2,30 ± 0,24	2,20 ± 0,37	2,31 ± 0,32	2,32 ± 0,44
ХС ЛПВП	0,86 ± 0,31	0,95 ± 0,42	0,85 ± 0,30	0,84 ± 0,64
ХС	3,74 ± 0,82	3,64 ± 0,66	3,73 ± 0,79	3,74 ± 0,95

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).
Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

Таблица 10
Динамика уровня глюкозы через 12 мес., ммоль / л
Table 10
Change in glucose level in the patient groups in 12 months

Уровень глюкозы	1-я группа		2-я группа	
	исходно	через 12 мес.	исходно	через 12 мес.
После ПНГ	10,50 ± 0,74	10,01 ± 0,66	10,46 ± 0,64	10,49 ± 0,81
Натощак	6,63 ± 0,46	6,25 ± 0,54	6,62 ± 0,37	6,64 ± 0,62

Примечание: количественные данные представлены в виде $M \pm m$; * – различия между группами достоверны ($p < 0,05$).
Notes: data are shown as $M \pm m$; * – between-group difference is statistically significant, $p < 0.05$.

Заключение

На основании полученных данных сделаны выводы о следующих преимуществах включения программы ЛГ в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ + МС:

- при использовании программы легочной реабилитации с акцентом на обучение, а также ФТ, разработанных с учетом сопутствующего МС, достоверно снижаются частота обострений основного заболевания, число вызовов бригад СМП и госпитализаций;
- уменьшается степень выраженности клинических симптомов, повышаются повседневная активность, ТФН и общее КЖ;

- достоверно повышается субъективная оценка влияния симптомов ХОБЛ на КЖ и улучшается психоэмоциональное состояние больных согласно результатам оценки параметров по шкалам опросника SGRQ;
- достоверно уменьшается ОТ, а также снижаются показатели ИМТ, САД и ДАД. Коррекция компонентов МС обуславливает достоверное дополнительное положительное влияние на КЖ.

С целью оптимизации лечебно-профилактических мероприятий и улучшения КЖ в терапию больных ХОБЛ + МС необходимо включать образовательные программы и ФТ, разработанные с учетом сопутствующей соматической патологии данной категории пациентов.

Приложение

Комплекс ЛГ для больных ХОБЛ + МС

1. Исходное положение (ИП) — сидя на стуле, руки ладонями вниз на коленях. Вдох — произнести звук "м-м-м", длительный выдох — звук "п-ф-ф". Медленный темп. Повторяется 5–7 раз.
2. ИП — сидя на стуле, руки вдоль туловища, ноги согнуты в коленях. Стопы перекачиваются с носка на пятку, при этом кистями рук совершаются круговые движения. Средний темп. Свободное дыхание. Повторяется 7–9 раз.
3. ИП — сидя на стуле, руки вдоль туловища, ноги выпрямить. Поднять выпрямленные руки перед собой, сжимать и разжимать пальцы в кулак, удерживая выпрямленные руки, опустить руки и максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки. Средний темп. Свободное дыхание. Повторяется 5–7 раз.
4. ИП — стоя, руки опустить вдоль туловища, ноги на ширине плеч. Вдох — руки медленно через стороны поднять вверх, длительный выдох — опустить, произнося звук "ш-ш-ш". Медленный темп. Повторяется 5–7 раз.
5. ИП — стоя, руки в стороны, ноги на ширине плеч. Сгибать и разгибать рук в локтевых суставах. Средний темп. Свободное дыхание. Повторяется 7–9 раз.
6. ИП — стоя, кисти рук на затылке, ноги на ширине плеч. Наклоны туловища в стороны с ограничением амплитуды движения. Вдох — ИП, длительный выдох — наклон. Средний темп. В каждую сторону повторяется 5–7 раз.
7. ИП — стоя, руки на уровне груди согнуты в локтях ладонями друг к другу, пальцы вверх, ноги на ширине плеч. Вдох — соединить ладони, максимально надавливая ими друг на друга, длительный выдох — ИП, произнося звук "б-р-р", максимально расслабив мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки. Медленный темп. Повторяется 5–7 раз.
8. ИП — стоя, кисти рук на плечах, ноги вместе. Вдох — 1–2 — правую руку и левую ногу в стороны, длительный выдох — 3–4 — ИП. Средний темп. В каждую сторону повторяется 7–9 раз.
9. ИП — стоя, руки вдоль туловища, ноги на ширине плеч. Вдох — поднять руку в сторону и отвести назад под углом 45°, длительный выдох — ИП, максимально расслабив мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки. Средний темп. В каждую сторону повторяется 5–7 раз.
10. ИП — стоя. Обычная ходьба в течение 1–2 мин. Средний темп. Свободное носовое дыхание.
11. ИП — стоя, руки обхватывают грудную клетку, ноги на ширине плеч. Вдох — слегка сжать грудную клетку, длительный выдох — ИП, произнося звук "ж-ж-ж", максимально расслабив мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки. Медленный темп. Повторяется 5–7 раз.
12. ИП — сидя на стуле, руки вдоль туловища, ноги согнуты в коленях. Поднять выпрямленные руки в стороны, сжимать и разжимать пальцы в кулак, удерживая выпрямленные руки, опустить руки и максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей и грудной клетки. Средний темп. Дыхание свободное. Повторяется 5–7 раз.
13. ИП — сидя на стуле, прямая спина, правая рука на груди, левая рука на животе. Диафрагмальное дыхание: вдох — через нос — брюшная стенка вместе с рукой поднимается вверх, грудная клетка вместе с рукой — неподвижна, длительный выдох — через рот, губы трубочкой — втягивается живот, рука надавливает на него. Медленный темп. Повторяется 5–7 раз.
14. ИП — сидя на стуле, руки опустить вдоль туловища, ноги выпрямить, глаза закрыть. В течение 1–2 мин максимально расслабить мышцы пояса верхних конечностей, грудной клетки, брюшного пресса, мышцы нижних конечностей. Дыхание свободное.
15. Пешие прогулки на свежем воздухе по ровной и пересеченной местности.
16. Подъемы и / или спуски по лестнице в медленном и / или среднем темпе.

Методические рекомендации по выполнению комплекса ЛГ для больных ХОБЛ + МС

1. Комплекс ЛГ выполняется 1 раз в день, дыхательные упражнения — 2 раза в день натошак или через 2 ч после приема пищи.
2. Дыхание должно быть носовое, кроме упражнения, в котором рекомендован выдох через рот.
3. Следует регулировать дыхание при дыхательных упражнениях с помощью счета про себя: 1–2 — вдох; 3 — пауза; 4–7 — выдох, 8 — пауза.
4. Следует регулировать дыхание при ходьбе с помощью шагов: 1, 2 — вдох, 3–6 — выдох.

5. Следует самостоятельно оценивать адекватность ФН сразу после ЛГ: учащение пульса на ≥ 15 ударов в минуту; повышение САД и ДАД на ≥ 20 и 10 мм рт. ст. соответственно, возвращение исследуемых показателей к исходным значениям — к 6–8-й минуте после ЛГ.
6. Терапевтический контроль — через 2, 4, 6 и 8 нед. после начала ЛГ.
7. Пешие прогулки по ровной и пересеченной местности длительностью 30–45 мин 5–6 раз в неделю.
8. Подъемы и / или спуски по лестнице в медленном и / или среднем темпе 1–2 раза в день.

Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD, пересмотр 2013). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf
2. Будневский А.В., Бурлачук В.Т., Чернов А.В., Овсянников Е.С. Хроническая обструктивная болезнь легких. Воронеж: Научная книга; 2014.
3. Малыш Е.Ю., Дробышева Е.С., Чернов А.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и поражение сердечно-сосудистой системы. *Молодой ученый*. 2014; 5 (64): 145–148.
4. Будневский А.В., Кожевникова С.А., Костина Н.Э., Исаева Я.В. Реабилитация больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы. Воронеж: Научная книга; 2014.
5. Ермаков Г.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: некоторые аспекты патогенеза, терапии и профилактики: *Дисс. ... д-ра мед. наук*. Ижевск; 2012.
6. Карпечкина Ю.Л. Распространенность, особенности клинического течения и лечения ХОБЛ на фоне метаболического синдрома: клинко-патогенетическое исследование: *Дисс. ... канд. мед. наук*. М.; 2010.
7. Попова Т.Н. Особенности клинко-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: *Дисс. ... канд. мед. наук*. Тюмень; 2009.
8. ZuWallack R.L. Functional status and survival in COPD. *Arch. Chest Dis*. 2013; 59 (3): 230–233.
9. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. *Клинические рекомендации МЗ РФ*. М.; 2013.
10. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
11. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В. Прогностическое значение биомаркеров в оценке эффективности терапии хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). *Молодой ученый*. 2014; 6 (65): 284–287.
12. Киреев С.А., Рязанов А.С., Еременко Н.Н., Деменко Е.Г. ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления. *Биомедицина*. 2010; 1 (4): 40–45.
13. Ступницкая А.Я. Оксидантно-антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетающейся с метаболическим синдромом.

- В кн.: Современная медицина: актуальные вопросы: сборник статей по материалам XXIII Международной научно-практической конференции. Новосибирск: СибАК; 2013; 9 (23): 14–16. <http://sibac.info/10308>
14. Будневский А.В., Трибунцева Л.В., Яковлев В.Н. и др. Оптимизация амбулаторно-поликлинической помощи больным хронической обструктивной болезнью легких. *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2012; 11 (2): 464–468.
 15. Епифанов В.А. Восстановительная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
 16. Данышбаева А.Б. Роль образовательных и антисмокинговых программ в профилактике хронических обструктивных болезней легких. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2013; 2: 24–26.
 17. Wijkstra P.J., Wempe J.B. New tools in pulmonary rehabilitation. *Eur. Respir. J*. 2011; 38 (6): 1468–1474.

Поступила 25.05.15

УДК [616.24-036.12-06:616-008.9]-036.86

References

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2013. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf (in Russian).
2. Budnevskiy A.V., Burlachuk V.T., Chernov A.V., Ovsyanikov E.S. Chronic obstructive pulmonary disease. Voronezh: *Nauchnaya kniga*; 2014 (in Russian).
3. Malysh E.Yu., Drobysheva E.S., Chernov A.V. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular pathology. *Molodoy uchenyy*. 2014; 5 (64): 145–148 (in Russian).
4. Budnevskiy A.V., Kozhevnikova S.A., Kostina N.E., Isaeva Ya.V. Rehabilitation of patients with co-morbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. Voronezh: *Nauchnaya kniga*; 2014 (in Russian).
5. Ermakov G.I. Chronic obstructive pulmonary disease: certain aspects of pathogenesis, therapy and prevention: *Diss. Izhevsk*; 2012 (in Russian).
6. Karpechkina Yu.L. Prevalence, clinical manifestations and therapy of COPD with co-morbid metabolic syndrome: clinical and pathogenic research: *Diss. Moscow*; 2010 (in Russian).
7. Popova T.N. Clinical manifestations and laboratory signs of nutritional status in patients with COPD and co-morbid metabolic syndrome: *Diss. Tyumen'*; 2009 (in Russian).
8. ZuWallack R.L. Functional status and survival in COPD. *Arch. Chest Dis*. 2013; 59 (3): 230–233.
9. Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V. et al. Guidelines on management of patients with metabolic syn-

- drome: *clinical recommendations of the Healthcare Ministry of Russia Federation*. Moscow; 2013 (in Russian).
10. Roytberg G.E. Metabolic syndrome. Moscow: *MEDpress-inform*; 2007 (in Russian).
 11. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V. Prognostic value of biomarkers for evaluation of treatment efficacy in chronic obstructive pulmonary disease (a review). *Molodoy uchenyy*. 2014; 6 (65): 284–287 (in Russian).
 12. Kireev S.A., Ryazanov A.S., Eremenko N.N., Demenko E.G. Co-morbidity of COPD and metabolic syndrome: clinical manifestations and systemic inflammation laboratory parameters. *Biomeditsina*. 2010; 1 (4): 40–45 (in Russian).
 13. Stupnitskaya A.Ya. Oxidant – antioxidant system in patients with co-morbidity of chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. In: Actual Issues of the Modern Medicine: Proceedings of the 23rd International Applied Science Conference. Novosibirsk: *SibAK*; 2013; 9 (23): 14–16. <http://sibac.info/10308>. (in Russian).
 14. Budnevskiy A.V., Tribuntseva L.V., Yakovlev V.N. et al. Improvement in outpatient care for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh*. 2012; 11 (2): 464–468 (in Russian).
 15. Epifanov V.A. Rehabilitation Medicine. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2012 (in Russian).
 16. Danyshbaeva A.B. A role of educational and smoking cessation programmes for prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. 2013; 2: 24–26 (in Russian).
 17. Wijkstra P.J., Wempe J.B. New tools in pulmonary rehabilitation. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (6): 1468–1474.

Received May 25, 2015

UDC [616.24-036.12-06:616-008.9]-036.86

Информация об авторах

Будневский Андрей Валериевич – д. м. н., профессор, декан факультета подготовки кадров высшей квалификации, зав. кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 59-89-90; e-mail: budnev@list.ru

Чернов Алексей Викторович – к. м. н., главный врач БУЗ ВО "ГКБ скорой медицинской помощи № 1", доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления в здравоохранении ГБОУ ВПО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 63-69-60; e-mail: bsmpr1vrn@yandex.ru

Исаева Яна Вячеславовна – очный аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 59-89-90; e-mail: budnev@list.ru

Малыш Елена Юрьевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко" Минздрава России; тел.: (4732) 59-89-90; e-mail: mey79@mail.ru

Author information

Budnevskiy Andrey Valerievich, MD, Professor, Head of Department of General Internal Medicine, Dean of Faculty of High-Quality Specialists Training, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 59-89-90; e-mail: budnev@list.ru

Chernov Aleksey Viktorovich, PhD, Hospital Chief Executive Officer at the Voronezh City Clinical Emergency Hospital N1; Associate Professor at the Department of Public Healthcare, Healthcare Economy and Management; State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-69-60; e-mail: bsmpr1vrn@yandex.ru

Isaeva Yana Vyacheslavovna, PhD student at the Department of General Internal Medicine, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 59-89-90; e-mail: budnev@list.ru

Malysh Elena Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at the Department of General Internal Medicine, State Institution "N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 59-89-90; e-mail: mey79@mail.ru

FAS (CD95) антиген и продукция фактора некроза опухоли- α в периферической крови больных с разными клиническими проявлениями туберкулеза

Т.Ю.Салина¹, Т.И.Морозова^{1,2}

1 – ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского" Минздрава России: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112;

2 – ГБУЗ "Областной клинический противотуберкулезный диспансер": 410056; Саратов, ул. Вольская, 22

Резюме

Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и семейство его рецепторов, включая Fas (CD95), играют важную роль в патогенезе туберкулеза легких (ТЛ). *Цель.* Изучение особенностей экспрессии Fas (CD95) и продукции TNF- α в периферической крови больных с разными клиническими проявлениями ТЛ. *Материалы и методы.* Обследованы больные ($n = 54$) активным ТЛ разной степени тяжести и здоровые ($n = 22$). Число CD95-клеток определялось методом иммунофенотипирования лимфоцитов. Уровень спонтанной и индуцированной *Mycobacterium bovis* продукции TNF- α определялся методом иммуноферментного анализа в супернатантах 24-часовых культур мононуклеарных клеток периферической крови. *Результаты.* Установлено достоверное повышение CD95-клеток и уровня спонтанной продукции TNF- α у больных с тяжелыми и осложненными формами ТЛ по сравнению с благоприятно протекающими формами ТЛ и со здоровым контролем. Показана зависимость числа CD95-клеток от наличия фазы распада и бактериовыделения. *Заключение.* По результатам исследования улучшилось понимание иммунопатологических механизмов развития ТЛ и созданы условия для поиска путей целенаправленных иммунореабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: туберкулез легких, апоптоз, CD95, фактор некроза опухоли- α .

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-456-460

Fas (CD95) antigen and Tumor necrosis factor- α blood concentration in patients with different manifestations of tuberculosis

T.Yu.Salina¹, T.I.Morozova^{1,2}

1 – State Institution "V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 112, Bol. Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russia;

2 – State Institution "Regional Clinical Tuberculosis Institution": 22, Vol'skaya, Saratov, 410056, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate Fas (CD95) and Tumor necrosis factor- α (TNF- α) expressions in patients with different manifestations of tuberculosis (TB). *Methods.* The study involved 54 patients with active pulmonary TB of different severity and 22 healthy volunteers. CD95 cell number was counted by lymphocyte immunophenotyping. Spontaneous and stimulated TNF- α production by *Mycobacterium bovis* (BCG) was assessed in the supernatant of 24^h blood mononuclear cell culture using the ELISE method. *Results.* Patients with severe and complicated TB had significantly increased both CD95 number and spontaneous TNF- α production in comparison to patients with milder TB course and to healthy volunteers. CD95 cell number was associated with cavitation and positive culturing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Conclusion.* These results improve our knowledge of immunopathology of TB and facilitate further search for targeted immune rehabilitation.

Key words: pulmonary tuberculosis, apoptosis, CD95, Tumor necrosis factor- α .

Одним из ведущих механизмов защиты в ответ на внедрение инфекционного агента, в т. ч. *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), является воспаление. Важная роль в поддержании гомеостаза в организме отводится апоптозу [1–3]. В последние годы апоптоз рассматривается не только как способ негативной селекции аутореактивных клонов, но и как механизм регуляции иммунного ответа [4, 1]. Повышенная готовность клеток к апоптозу сопровождается экспрессией Fas-рецептора (CD95), при взаимодействии которого со специфическим лигандом (*FasL*) инициируется процесс апоптотической гибели клетки [4, 1]. От Fas (CD95) зависит выживание и устранение определенных субпопуляций лимфоцитов в период их созревания [4]. Важная роль в регуляции клеточной гибели принадлежит и фактору некроза опухоли- α (TNF- α), относящемуся к этому же су-

персемейству, рецепторы которого сходны по строению с Fas и имеют в своей структуре аналогичные внутриклеточные "домены смерти", контролирующие выживание клеток [4]. TNF- α играет в человеческом организме роль медиатора, участвующего в кооперации лимфоцитов и макрофагов при реализации иммунного ответа [5, 6], индукции и освобождении интерлейкина-1. TNF- α оказывает регуляторный эффект на активность фибробластов, активизирует полиморфно-ядерные клетки, стимулируя фагоцитоз и адгезию клеток к эндотелию сосудов. С помощью TNF- α формируются гранулемы, индуцируется образование активных форм кислорода, которые вызывают деструкцию мембран и гибель клетки-мишени по механизму некроза [4, 1].

Туберкулез легких (ТЛ) относится к иммунокомпromетированным заболеваниям, при котором

состояние иммунореактивности является ключевым фактором течения и исхода [7–9]. В настоящее время актуально изучение взаимосвязи количественного содержания клеток, экспрессирующих *Fas* (CD95), и уровня продукции TNF- α иммунокомпетентными клетками с клиническими проявлениями ТЛ, т. к. при этом становится более четким понимание патогенетических механизмов развития туберкулезного процесса.

Целью исследования явилось изучение особенностей экспрессии *Fas* (CD95) и продукции TNF- α в периферической крови больных с разными клиническими проявлениями ТЛ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились пациенты ($n = 54$: 24 мужчины, 30 женщин; возраст – 17–62 года). Впервые выявленный, преимущественно инфильтративный ТЛ отмечен у 38 (70,4 %), ТЛ в фазе распада – у 21 (38,9 %), бактериовыделение (БВ) – МБТ⁺ – у 26 (48,2 %) больных. Все пациенты находились на лечении в ГБУЗ "Областной клинический противотуберкулезный диспансер". Группу контроля составили здоровые лица ($n = 22$). В зависимости от клинических проявлений и тяжести течения ТЛ больные распределены на 2 группы: 1-я ($n = 18$) – пациенты с тяжелыми и осложненными формами ТЛ, включая остропрогрессирующее течение: казеозная пневмония, генерализованный ТЛ, туберкулезный менингит отмечены у 9 (50 %) человек. У 10 (55,6 %) пациентов 1-й группы наблюдались осложнения туберкулезного процесса в виде кахексии, легочно-сердечной и дыхательной недостаточности, спонтанного пневмоторакса, экссудативного плеврита, геморрагического синдрома. Во 2-ю группу ($n = 36$) были включены лица с ограниченными и благоприятно протекающими формами ТЛ (инфильтративный без распада и выраженного интоксикационного синдрома, мелкие туберкулемы).

Критерии исключения: ТЛ с тяжелой сопутствующей патологией с нарушением функции иммунной системы, инфекция вирусом иммунодефицита человека, лечение иммуноотропными препаратами.

У всех пациентов исходно (до начала антибактериальной терапии) определялись число *Fas* (CD95) клеток и уровни спонтанной и индуцированной специфическим антигеном *Mycobacterium bovis* (БЦЖ) продукции TNF- α в периферической крови. CD95-клетки определялись методом иммунофенотипирования лимфоцитов [10], основанным на выявлении мембранных маркеров иммунокомпетентных клеток с помощью моноклональных антител (анти-CD95). Определение TNF- α проводилось в супернатантах 24-часовых культур моноклеарных клеток, выделенных из периферической венозной крови с помощью градиентного центрифугирования (фиколлурографин; $p = 1,076$ при 200 g). Моноклеарные клетки культивировались в среде RPMI (*Flow Laboratories*, Великобритания), содержащей 10%-ную инактивированную нагреванием эмбриональную те-

лячью сыворотку, 2 mM глутамин и по 100 ед / мл пенициллина и стрептомицина в атмосфере повышенной влажности и CO₂ при температуре 37 °C. Изучалась спонтанная (не стимулированная), индуцированная *M. bovis* продукция TNF- α . *M. bovis* предварительно культивировались на среде Левенштейна–Йенсена и использовались в рабочей концентрации 50 мкг / мл. Оценка содержания TNF- α проводилась методом иммуноферментного анализа (*Cytokine*, Россия) с использованием иммуноферментного анализатора ("Линкей", Россия). Концентрация TNF- α (пг / мл) определялась путем построения калибровочной кривой по результатам титрования рекомбинантного TNF- α в качестве стандарта.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием компьютерных программ для *Windows XP* и *Statistica 6*. Использовалась методика описательной статистики, в т. ч. вычисление среднего арифметического (M), ошибки среднего арифметического (m), медианы (Me), моды (Mo), интервал наименьших (min) и наибольших значений (max). Сравнение 2 групп, подчиняющихся нормальному распределению, проводилось с помощью t -критерия Стьюдента, а не подчиняющихся нормальному распределению – теста Уилкоксона. Для оценки достоверности рассчитывалась величина p , указывающая вероятность безошибочного прогноза. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у пациентов с ТЛ ($n = 54$) в острую фазу болезни (до начала антибактериальной терапии) регистрировалось достоверное увеличение в периферической крови числа CD95-клеток ($M = 40,3 \pm 1,7$ %; $Me = 39$; $Mo = 50$, диапазон колебаний – 15,4–71,6) по сравнению со здоровыми ($M = 23,0 \pm 1,4$ %; $Me = 23,5$; $Mo = 32$; диапазон колебаний – 12,7–32,2; $p = 0,0008$).

Наиболее высокий уровень экспрессии маркера *Fas* (CD95) установлен у пациентов 1-й группы с тяжелыми деструктивными и осложненными формами ТЛ по сравнению с больными 2-й группы с ограниченным и благоприятно протекающим ТЛ и здоровыми (табл. 1).

В дальнейшем проводилось сравнение количества *Fas* (CD95) клеток у всех больных ТЛ в зависимости от наличия или отсутствия деструктивных изменений в легких и БВ. Пациенты были выделены из общего числа. Образование деструкции в легком является важным и часто критическим этапом в клинической картине ТЛ, течения и исходе заболевания [11]. У больных с деструктивными изменениями в легких (фаза распада) уровень экспрессии *Fas* (CD95) был достоверно выше по сравнению с пациентами без распада. Аналогичные изменения были получены и у пациентов с БВ. У больных ТЛ, в мокроте которых методами микроскопии мазка с окраской по Циль–Нильсену и посева на твердые питательные среды (Левенштейна–Йенсена и Финна 2)

Таблица 1
Количество клеток, экспрессирующих маркер Fas (CD95), в периферической крови больных активным ТЛ в зависимости от тяжести заболевания
Table 1
Number of blood cells expressing Fas (CD95) in patients with active pulmonary tuberculosis according to the disease severity

Показатель	1-я группа, n = 18	2-я группа, n = 36	Контроль, n = 22	p
Диапазон колебаний, min / max, %	20,0–71,6	15,4–57,7	12,7–32,2	1–2 = 0,0386
M ± m, %	46,1 ± 3,6	37,4 ± 1,9	23,0 ± 1,4	
Me	45	38,6	23,5	1–3 = 0,0003
Mo	–	50	32	2–3 = 0,0002

Примечание: min – минимальное, max – максимальное значение переменных в вариационном ряду.

были обнаружены МБТ, выявлено большее количество клеток, экспрессирующих маркер Fas (CD95) по сравнению с пациентами без БВ (табл. 2).

Выдвинуто предположение, что инициатором экспрессии Fas (CD95) могут являться как сами МБТ, так и продукты распада тканей при деструктивных процессах.

При изучении спонтанной продукции TNF-α установлено значительное (в десятки раз) повышение уровня TNF-α у пациентов 1-й группы по сравнению с 2-й и здоровыми лицами (табл. 3). Самый высокий уровень TNF-α (1 200–4 660 пг / мл) зарегистрирован у 11 (61,1 %) пациентов с выраженным интоксикационным синдромом и высокой лихорадкой. Несколько меньшие значения – 210–500 пг / мл выявлены у 3 (16,6 %) пациентов 1-й группы, а у 4 (22,2 %) больных уровень TNF-α оставался низким, несмотря на тяжелое течение туберкулезного процесса. В дальнейшем, несмотря на проводимое лечение, у 3 из этих 4 пациентов наблюдался летальный исход, что свидетельствует о том, что при крайне тяжелом состоянии у больных истощаются функциональные резервы иммунокомпетентных клеток. Возможно, это связано с рефрактерностью клеток, находящихся в состоянии продукции цитокинов, к новому воздействию индуктора, или с повреждением иммунокомпетентных клеток. Последнее предположение подтверждается наличием при активном ТЛ

процессов, связанных с апоптозом иммунцитов в виде увеличения уровня проапоптогенного цитокина TNF-α и роста числа лимфоцитов с готовностью к Fas-зависимому апоптозу, особенно выраженное у тяжелых больных. Не установлено достоверных различий по уровню спонтанной продукции TNF-α у пациентов 2-й группы (с ограниченными и благоприятно протекающими формами ТЛ) по сравнению со здоровыми.

По результатам данного исследования выявлен большой размах индивидуальных значений продукции TNF-α в ответ на стимуляцию *M. bovis* у тяжелых больных: в 1-й группе низкий уровень ответа мононуклеарных клеток на *M. bovis* – у 10 (55,6 %) из 18 пациентов с тяжелым прогрессирующим течением туберкулезного процесса (колебания от 0 до 150 пг / мл), однако в 8 случаях ответная реакция на БЦЖ оставалась высокой (от 380 до 1 000 пг / мл), несмотря на продолжающуюся отрицательную динамику туберкулезного процесса. В 1-й группе достоверных различий по уровню индуцированной *M. bovis* продукции TNF-α по сравнению со здоровыми не получено ($Me - 130, Mo - 0$ vs $Me - 270, Mo - 200$ соответственно; $p = 0,2762$). У больных 2-й группы отмечался более низкий ответ продукции TNF-α на стимуляцию *M. bovis* по сравнению со здоровыми ($Me - 0, Mo - 0$ vs $Me - 270, Mo - 200$; $p = 0,0154$). Данные представлены в табл. 3.

Таблица 2
Экспрессия Fas (CD95) на лимфоцитах больных ТЛ в зависимости от наличия или отсутствия деструктивных изменений в легких и БВ
Table 2
Fas (CD95) expression in lymphocytes of TB patients according to cavitation and Mycobacterium tuberculosis culturing

Группы обследованных	M ± m, %	Me	Mo	Диапазон колебаний, min / max
ТЛ:				
CV ⁺ , n = 21	41,5 ± 2,9	42,8	45,5	24,5–71,6
CV ⁻ , n = 33	33,2 ± 3,1	35,3	42,7	15,4–44,4
$p_{1-2} = 0,0093$				
БВ:				
МБТ ⁺ , n = 26	47,2 ± 3,7	42,8	45,5	27,8–71,6
МБТ ⁻ , n = 28	35,3 ± 2,6	35,3	42,7	15,4–57,7
$p_{3-4} = 0,0231$				

Примечание: CV⁺ – наличие фазы распада, CV⁻ – отсутствие фазы распада легочной ткани.

Таблица 3

Спонтанная и индуцированная *M. bovis* продукция TNF- α периферическими мононуклеарными клетками крови больных ТЛ в зависимости от тяжести заболевания

Table 3

Spontaneous and stimulated by *M. bovis* TNF- α production in peripheral blood mononuclear cells in TB patients according to severity of the disease

Показатель	1-я группа, n = 18	2-я группа, n = 36	Контроль, n = 22	p
Спонтанная продукция TNF- α , пг / мл				
Диапазон колебаний, min / max	150–4 660	60–250	80–200	1–2 = 0,0004
Me	800	85	112	1–3 = 0,0002
Mo	150	60	112	2–3 = 0,7701
Индуцированная <i>M. bovis</i> продукция TNF- α , пг / мл				
Диапазон колебаний, min / max	0–1 000	0–180	125–600	1–2 = 0,0455
Me	130	0	270	1–3 = 0,2762
Mo	0	0	200	2–3 = 0,0154

Заключение

На основании полученных результатов сделаны следующие выводы:

- у всех больных активным ТЛ наблюдается повышенный уровень CD95-клеток в периферической крови по сравнению со здоровыми;
- уровень экспрессии активационного маркера *Fas* (CD95) зависит от клинических проявлений и тяжести течения ТЛ и наиболее выражен у пациентов с тяжелыми, распространенными и осложненными формами ТЛ;
- экспрессия *Fas* (CD95) также зависит от наличия или отсутствия деструктивных изменений в легких и БВ;
- у больных с тяжелыми, распространенными и осложненными туберкулезными процессами наблюдаются значительные изменения спонтанной продукции TNF- α периферическими мононуклеарными клетками крови, характеризующиеся гиперпродукцией TNF- α ;
- наблюдаются большой размах индивидуальных значений уровня индуцированной специфическим антигеном *M. bovis* продукции TNF- α у пациентов с тяжелыми и осложненными формами ТЛ и отсутствие достоверных различий по сравнению со здоровыми.

По результатам исследования улучшилось понимание иммунопатологических механизмов развития ТЛ и созданы условия для поиска путей целенаправленных иммунореабилитационных мероприятий.

Литература

1. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010.
2. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Апоптоз лимфоцитов при лекарственно-индуцированных поражениях печени на фоне туберкулеза у детей. *Гастроэнтерология*. 2012; 9 (77): 67–72.
3. Шилько Т.А. Патогенетические факторы модуляции апоптоза мононуклеарных лейкоцитов крови при туберкулезе легких: Дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 2009.
4. Ройт А., Бростофф Д.Ж., Мейл. Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир; 2000.

5. Dheda K., Schwander S.K., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology*. 2010; 15 (3): 433–450.
6. Дунаев П.Д., Бойчук С.В., Мустафин И.Г. Свойства и роль фактора некроза опухолей альфа в патогенезе ВИЧ-инфекции. *Казанский медицинский журнал*. 2012; 93 (2): 290–293.
7. Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В и др. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: влияние *M. tuberculosis* на течение иммунного ответа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012; 3: 79–86.
8. Мордык А.В., Цыганкова Е.А., Пузырева Л.В., Турица А.А. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; 1: 126–130.
9. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остропрогрессирующего туберкулеза легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2010; 3: 42–50.
10. Новиков П.Д., Новиков Д.К. Сравнительная характеристика методов иммунофенотипирования лимфоцитов. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000; 1: 62–66.

Поступила 18.02.15

УДК 616.24-002.5-07:616.15-092

References

1. Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR Media; 2010 (in Russian).
2. Borzakova S.N., Aksanova V.A., Reyzis A.R. Lymphocyte apoptosis in anti-tuberculosis drug-induced hepatic injury. *Gastroenterologiya*. 2012; 9 (77): 67–72 (in Russian).
3. Shil'ko T.A. Pathogenic factors modulating blood mononuclear cell apoptosis in pulmonary tuberculosis: Dis. Tomsk; 2009 (in Russian).
4. Roitt I., Brostoff D.J., Male D. Immunology. Translated from English. Moscow: Mir; 2000 (in Russian).
5. Dheda K., Schwander S.K., Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology*. 2010; 15 (3): 433–450.
6. Dunaev P.D., Boychuk S.V., Mustafin I.G. Properties and a role of TNF- α for the pathogenesis of HIV-infection. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 93 (2): 290–293 (in Russian).

7. Esimova I.E., Urazova O.I., Novitskiy V.V. et al. Causes of immune response dysregulation in pulmonary tuberculosis: a role of M. tuberculosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2012; 3: 79–86 (in Russian).
8. Mordyk A.V., Tsygankova E.A., Puzyreva L.V., Turitsa A.A. Anti-tuberculosis immunity and mechanisms of its development (review). *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 1: 126–130 (in Russian).
9. Voronkova O.V., Urazova O.I., Novitskiy V.V. et al. Immune imbalance in different clinical and pathogenic variants of acute progressive pulmonary tuberculosis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2010; 3: 42–50 (in Russian).
10. Novikov P.D., Novikov D.K. A comparison of methods of lymphocyte immunophenotyping. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2000; 1: 62–66 (in Russian).

Received February 02, 2015

UDC616.24-002.5-07:616.15-092

Информация об авторах

Салина Татьяна Юрьевна – д. м. н., доцент кафедры фтизиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского" Минздрава России; тел.: (8452) 26-56-08; e-mail: SalinaTU@rambler.ru

Морозова Татьяна Ивановна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет В.И. Разумовского" Минздрава России, главный врач ГБУЗ "Областной клинический противотуберкулезный диспансер"; тел. / факс: (8452) 26-16-90; e-mail: dispans@san.ru

Authors Information

Salina Tat'yana Yur'evna, MD, Associate Professor at Department of Phthisiatrics, Physician Postgraduate Education Faculty, State Institution "V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 26-56-08; e-mail: SalinaTU@rambler.ru

Morozova Tat'yana Ivanovna, MD, Professor, Head of Department of Phthisiatrics, Physician Postgraduate Education Faculty, State Institution "V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; Hospital Chief Executive Officer at State Institution "Regional Clinical Tuberculosis Institution"; tel. / fax: (8452) 26-16-90; e-mail: dispans@san.ru

Причина смерти – коморбидность ВИЧ-инфекции и туберкулеза

Б.Е.Бородулин¹, Е.А.Бородулина¹, Е.С.Вдоушкина¹, Т.Н.Маткина^{1,2}

1 – ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

2 – ГБУЗ "Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В.Постникова": 443099, Самара, ул. Пионерская, 48

Резюме

По числу инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) Самарская область является неблагоприятным регионом. Среди впервые выявленных больных туберкулезом неуклонно возрастает доля ВИЧ-инфицированных. *Цель.* Оценка ситуации по умершим ВИЧ-инфицированным больным туберкулезом, поступившим на стационарное лечение, и изучение причин их смерти. *Материалы и методы.* Проведен анализ историй болезни умерших в ГБУЗ "Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В.Постникова" за 2013 г. *Результаты.* Показано, что у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом в ≤ 90 % случаев причиной летальных исходов в стационаре является терминальная стадия ВИЧ (синдром приобретенного иммунодефицита) с выраженным преобладанием диссеминированного туберкулезного процесса (82 %), множественным поражением органов и систем (≤ 53 %) и наркотической зависимостью (88 %). *Заключение.* Для исключения исчезновения туберкулезного процесса из поля зрения статистики и снижения потери от консолидированной активности 2 опасных возбудителей необходимо оптимизировать взаимодействие специалистов по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, синдром приобретенного иммунодефицита, коморбидность.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-461-464

HIV infection and tuberculosis comorbidity: what is the cause of death?

B.E.Borodulin¹, E.A.Borodulina¹, E.S.Vdoushkina¹, T.N.Matkina^{1,2}

1 – State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia;

2 – N.V.Postnikov Samara State Regional Clinical Antituberculosis Institution: 48, Pionerskaya str., Samara, 443099, Russia

Summary

The aim. The purpose of this study was to analyze causes of deaths of hospitalised HIV-infected patients with tuberculosis. *Methods.* Medical reports of patients with tuberculosis who died in a specialized hospital of Samara city in 2013 were analyzed using the total sampling method. *Results.* Ninety per cent of deaths in hospitalised HIV-infected TB patients were caused by end stage AIDS with the high proportion (82%) of miliary tuberculosis, involvement of multiple organs (53%) and drug dependence (88%). *Conclusion.* Improving interaction of TB specialists and experts on HIV infection is needed to improve statistic analysis of morbidity of and mortality from tuberculosis and to reduce mortality from these comorbid diseases.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, AIDS, comorbidity.

В последние 10–15 лет в России, где отмечается высокий уровень заболеваемости туберкулезом, сложилась неблагоприятная ситуация по распространению вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [1–4]. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом Минздрава России, общее число ВИЧ-инфицированных россиян, зарегистрированных до 31.12.13, составило 798 866 человек, а число ВИЧ-инфицированных с активным туберкулезом составляет > 20 тыс. человек и продолжает расти. С 2004 г. смертность от туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в мире снизилась с 51 до 36 % [5]. Однако туберкулез по-прежнему остается основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных [6, 7].

В последние годы отмечается, что у пациентов, госпитализируемых в противотуберкулезный стационар, часто выявляется ВИЧ-инфекция в терминальной стадии [8–10]. Среди фтизиатрической общности в случаях летального исхода все больше дискутируется вопрос: что было причиной

смерти этих людей: ВИЧ или микобактерия туберкулеза? [7, 10, 11]. В связи со сложностью установления непосредственной причины смерти у больных такой категории предполагается недооценка числа летальных исходов. Неблагоприятная эпидемическая обстановка не оставляет фтизиатрам и специалистам по ВИЧ-инфекции выбора, кроме как добиваться снижения смертности совместными усилиями.

Целью исследования явилась оценка ситуации по умершим ВИЧ-инфицированным больным туберкулезом, поступившим на стационарное лечение, и изучение причин их смерти.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки проведен анализ историй болезни умерших в ГБУЗ "Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В.Постникова" за 2013 г. Диагноз заболевания каждому обследованному выставлялся в соответствии с международной классификацией. ВИЧ-ин-

фекция подтверждалась при обнаружении специфических антител к ВИЧ методами иммуноферментного анализа и иммунного блоттинга к белкам ВИЧ 1-го типа. Клинические стадии ВИЧ-инфекции определялись по классификации В.И.Покровского, утвержденной Приказом Минздрава России от 17.03.06 № 166 и рекомендованной для применения в России. Диагноз синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) выставлялся при положительных тестах на ВИЧ и количестве CD4⁺-лимфоцитов < 200 клеток / мл. Туберкулез диагностировался на основании клинико-рентгенологических и бактериологических данных. Наличие микобактерий туберкулеза в мокроте определялось методами микроскопии мазка по Циль–Нильсену и посевом на стандартную среду Левенштейна–Йенсена.

По результатам посмертного эпикриза умершие были разделены на 2 группы: причиной смерти в 1-й группе был СПИД, во 2-й – туберкулез. Критериями включения в 1-ю группу явились потеря массы тела > 10 %; необъяснимая диарея или лихорадка > 1 мес.; поражения кожи и слизистых; кахексия; поражения центральной нервной системы различной этиологии; отсутствие эффекта от проводимой терапии; снижение количества CD4-клеток < 200 кл / мкл; во 2-ю – преобладание в клинической картине туберкулезного процесса и его прогрессирование.

При обработке данных использовались программа *Microsoft® Office 2003* и статистические пакеты *Epi Info™ 3.5.1* и *Statistica 5.5* (*Stat Soft®*). Значение доверительной вероятности $\gamma = 0,95$ ($p = 0,05$).

Результаты и обсуждение

Самарская область относится к числу неблагоприятных регионов по распространенности ВИЧ-инфекции: на конец 2013 г. составило > 50 тыс. человек. Доля больных с ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных больных туберкулезом неуклонно возрас-

тает: в 2005 г. – 5 %, в 2008 г. – 11,7 %, в 2010 г. – 16,3 %, в 2013 г. – > 20 %.

Наряду с этим также увеличивается смертность ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом (рис. 1).

В стационарном отделении ГБУЗ "Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В.Постникова" на 300 коек в 2001 г. умерли 183 человека, среди них 3 (1,6 %) ВИЧ-инфицированных; в 2008 г. – 221 пациент, в т. ч. 76 (34,4 %) ВИЧ-инфицированных, в 2013 г. – 256 человек, из них 163 (63,7 %) ВИЧ-инфицированных (рис. 1).

При проведении анализа (2013) среди умерших ВИЧ-инфицированных было 130 (80 %) мужчин и 33 (20 %) женщины ($p < 0,05$); средний возраст составил $38,2 \pm 11,1$ года. Не работали 150 (92 %) больных; 106 (65 %) являлись потребителями инъекционных наркотиков, 17 (10,4 %) – лицами без определенного места жительства. Отмечены также: чрезмерное употребление алкоголя – в 76 (46,5 %), курение – в 125 (70,4 %), вирусные гепатиты (В, С, В + С) – в 80 (49 %) случаях.

У 31 (20,1 %) обследуемого длительность ВИЧ-инфицирования составила > 10 лет, у 43 (29 %) – 7–10 лет, у 56 (38 %) – 3–6 лет.

От СПИДа и сопутствующего туберкулеза в 1-й группе умерли 148 (91 %) больных, во 2-й – 15 (9 %) ($p < 0,05$). Средний возраст умерших в 1-й группе составил $34,6 \pm 6,6$ года, во 2-й – $44,2 \pm 13,1$ года ($p < 0,05$) (рис. 2). Больные 1-й группы были более молодого возраста (мода среднего возраста – 29 лет). В 1-й группе не работали 61 (76 %), во 2-й – 4 (50 %) человека. Парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции при применении инъекционных наркотиков был основным: в 1-й группе – 85 %, во 2-й – 54 %.

У 13 (9 %) умерших 1-й группы туберкулез был выявлен > 1 года назад, у остальных 135 (91 %) – в течение 1 года, при этом у 93 (63 %) из них – в течение последних 1,5 мес. В 1-й группе в 49 (33,7 %) случаях установлен контакт с больным туберкулезом.

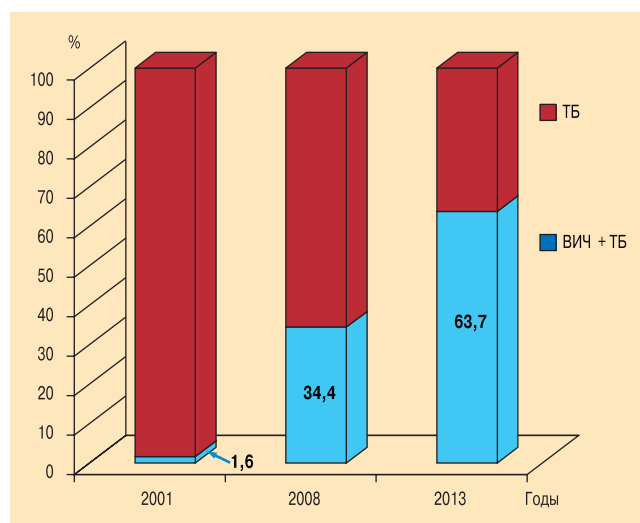


Рис. 1. Динамика смертности ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом
Примечание: ТБ – туберкулез.

Figure 1. Trends in mortality of TB patients infected with HIV

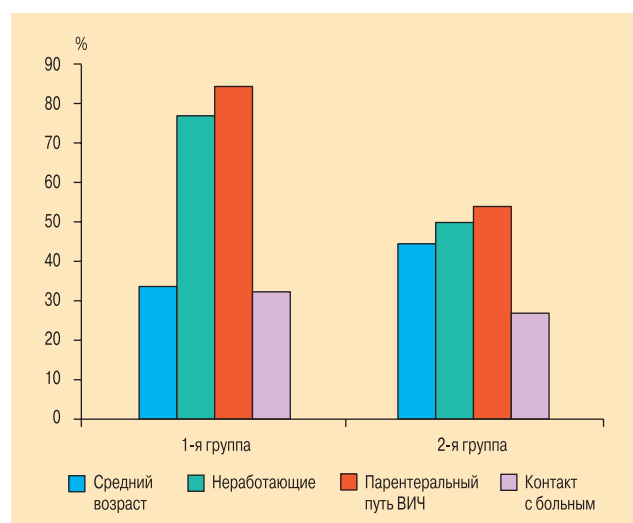


Рис. 2. Социальная структура умерших в изучаемых группах
Figure 2. Social status of died patients

При выявлении туберкулеза и изучении анамнестических и клинических данных у 78 (53 %) больных 2-й группы отмечалось острое начало заболевания, у 67 (45,5 %) — подострое, у 2 (1,5 %) — нетипичное бессимптомное начало.

Клинические проявления: в 1-й группе кашель без мокроты отмечался достоверно чаще — у 78 (53,0 %) пациентов, во 2-й группе — только у 5 (30 %) (отношение шансов (ОШ) — 2,3; $p < 0,05$). Субфебрильная и фебрильная температура чаще отмечалась в 1-й группе — в 117 (79,1 %) случаях, во 2-й — в 6 (40 %) (ОШ — 6,2; $p < 0,01$).

Больные 1-й группы поступали с выраженными признаками интоксикации, в 142 (96,3 %) случаях — с фебрильной и гектической температурой, потерей массы тела ≥ 10 кг, проливными потами, дезориентацией во времени и пространстве, резкой слабостью. В 111 (75 %) случаях пациенты поступали в туберкулезную больницу из стационаров общей лечебной сети, сроки перевода составляли от 3 дней до 3 нед.

Уровень абсолютного числа CD4⁺-лимфоцитов ≤ 100 кл / мкл установлен у 99 (67,2 %) пациентов 1-й группы, у остальных — < 50 кл / мкл. Туберкулезный процесс при уровне CD4⁺-лимфоцитов ≤ 100 кл / мкл осложнялся экссудативным плевритом, милиарной диссеминацией, увеличением различных групп лимфатических узлов, поражением внелегочных органов.

В течение первых 10 суток в 1-й группе умерли 99 (67 %) больных, из них 61 (41,2 %) пациент находился в состоянии комы; 113 (76,7 %) мужчин были в возрасте 25–40 лет, инъекционные наркотики потребляли 79 (53,5 %) человек.

У умерших 1-й группы установлена следующая структура форм туберкулеза: диссеминированный — 55 (37,2 %), инфильтративный — 34 (23,2 %), милиарный — 21 (13,9 %), фиброзно-кавернозный туберкулез легких — 17 (11,6 %), казеозная пневмония — 14 (9,3 %), очаговый туберкулез — 7 (4,7 %) случаев. Полости распада выявлены у 69 (46,5 %) умерших, бактериовыделителями были 99 (66,8 %).

Во 2-й группе в 15 (9 %) случаях причиной смерти являлся туберкулез; мужчин было 9 (60 %), из них $> 1/3$ — в возрасте до 40 лет. Инъекционные наркотики во 2-й группе потреблял 1 (6,7 %) человек. Длительность заболевания туберкулезом > 1 года отмечена в 11 (73,2 %) случаях, < 1 года — в 2 (13,4 %); рецидивы диагностированы в 2 (13,4 %) случаях; контакт с больным туберкулезом — в 4 (26,7 %); подострое начало заболевания отмечено в 10 (66,7 %) случаях. В течение первых 10 суток во 2-й группе умерли 7 (46,6 %) больных.

Структура форм туберкулеза во 2-й группе: фиброзно-кавернозный туберкулез легких наблюдался у 7 (26,6 %), диссеминированный — у 3 (20 %), казеозная пневмония — у 3 (20 %), инфильтративный — у 2 (13,3 %), милиарный — у 1 (6,7 %); полости распада — у 12 (80 %) пациентов.

При сравнительной оценке данных более выраженные клинические проявления отмечались в 1-й

группе; по локализации процесса также в 1-й группе чаще, чем во 2-й установлены двусторонние поражения легких (72,4 и 21,1 % соответственно); в 2,7 раза чаще — средне- и нижнедолевая локализация процесса. В случае нижнедоловой локализации значительно усложнялась диагностика туберкулеза на раннем этапе в непрофильных лечебных учреждениях общей лечебной сети. Наличием деструкции процесс чаще сопровождался во 2-й группе больных (38 и 88 % соответственно). Микобактерии туберкулеза методом микроскопии чаще обнаруживались во 2-й группе — 4 (26,7 %) случая по сравнению с 1-й группой — 20 (13,5 %) случаев ($p < 0,01$). Во 2-й группе у всех пациентов уровень CD4⁺-лимфоцитов был выше по сравнению с 1-й группой (в среднем от 100 до 350 кл / мкл). Отмечено, что у пациентов при снижении уровня CD4⁺-лимфоцитов увеличивается склонность к генерализации процесса и уменьшается число случаев с распадом и бактериовыделением.

Причиной смерти больных 1-й группы, у которых диагностирована стадия СПИД, было прогрессирование ВИЧ-инфекции с наличием полиорганной недостаточности. У всех выявлены выраженная интоксикация, снижение массы тела на ≥ 10 кг, цитомегаловирусная инфекция. Также отмечалось генерализация туберкулезной инфекции с поражением: внутригрудных лимфатических узлов — 105 (71 %) случаев; мезентериальных лимфатических узлов — 29 %; селезенки — 69 (46,6 %); почек — 43 (29 %); печени — 78 (52,7 %) случаев.

Что явилось причиной смерти этих людей — ВИЧ или микобактерия туберкулеза, определить очень сложно; для снижения показателей причин смерти от туберкулеза в стационаре у этих пациентов причиной смерти выставляется СПИД. Во фтизиатрии всегда шла борьба за "удобную" статистику, но при этом туберкулез как прогрессирование заболевания и возможная причина смерти уходит из поля зрения.

С конца прошлого века правительство США беспокоит ситуация с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом; в стране и появился лозунг: "*AIDS and TB threat USA*" — "СПИД и туберкулез угрожают США". Однако в России распространенность ВИЧ-инфекции и туберкулеза неуклонно растет и значение лозунга: "СПИД, туберкулез и наркотики угрожают России" становится все более актуальным [11].

Заключение

При анализе причин смерти пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза на территориях с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза показано, что у ≤ 90 % ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом причиной летальных исходов в стационаре является терминальная стадия ВИЧ (СПИД) с выраженным преобладанием диссеминированного туберкулезного процесса (82 %), множественным поражением органов и систем (≤ 53 %) и наркотической зависимостью (88 %). Популяция наркопотребителей представляет собой постоянно пополняющийся источник ВИЧ-инфек-

ции и туберкулеза, представляющий опасность для остального общества. В связи со сложностью установления непосредственной причины смерти у больных данной категории предполагается недооценка числа смертей от туберкулеза. Таким образом, для исключения исчезновения туберкулезного процесса из поля зрения статистики и снижения потери от консолидированной активности 2 опасных возбудителей необходимо оптимизировать взаимодействие специалистов по борьбе с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Литература

1. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM-TB/2011.16. Geneva: World Health Organization; 2011.
3. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2012 г. Основные положения. Всемирная организация здравоохранения [электронный ресурс]. Режим доступа http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_exec_summary_ru.pdf
4. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2011 году. М., Ростов н/Д: Феникс; 2013.
5. Podlekareva D.N., Mocroft A., Post F.A. et al. Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina. *AIDS*. 2009; 23: 2485–2495.
6. Фролова О.П., Полесский В.А., Новоселова О.А. и др. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией как национальная проблема. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; 10: 9–12.
7. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинических проявлений и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. *Проблемы туберкулеза*. 2005; 10: 20–28.
8. Поваляева Л.В., Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Впервые выявленный туберкулез и способ его выявления. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; 5: 113–114.
9. Бородулин Б.Е., Курбатова Е.В., Бородулина Е.А., Поваляева Л.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика впервые выявленного туберкулеза в зависимости от способа выявления. *Туберкулез и болезни легких*. 2007; 10: 17–19.
10. Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Пер. с англ. М.: Р.Валент; 2012.
11. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: "оба хуже". *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 6: 3–8.
12. Global tuberculosis control: WHO report 2012. Executive Summary. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr12_exec_summary_ru.pdf (in Russian).
13. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2011. Moscow, Rostov on Don: Feniks; 2013 (in Russian).
14. Podlekareva D.N., Mocroft A., Post F.A. et al. Mortality from HIV and TB coinfections is higher in Eastern Europe than in Western Europe and Argentina. *AIDS*. 2009; 23: 2485–2495.
15. Frolova O.P., Polesskiy V.A., Novoselova O.A. et al. Tuberculosis in HIV-infected patients as a national problem. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; 10: 9–12 (in Russian).
16. Erokhin V.V., Kornilova Z.Kh., Alekseeva L.P. Detection, clinical manifestations and treatment of tuberculosis in HIV-infected patients. *Problemy tuberkuleza* 2005; 10: 20–28 (in Russian).
17. Povalyaeva L.V., Borodulina E.A., Borodulin B.E. Newly diagnosed pulmonary tuberculosis and a diagnostic method. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; 5: 113–114 (in Russian).
18. Borodulin B.E., Kurbatova E.V., Borodulina E.A., Povalyaeva L.V. Clinical and epidemiological characteristics of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in relation to a diagnostic method. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2007; 10: 17–19 (in Russian).
19. Bartlett J., Galant J., Pham P. Medical management of HIV infection. Translated from English. Moscow: R.Valent; 2012 (in Russian).
20. Pokrovskiy V.V., Ladnaya N.N., Sokolova E.V. HIV-infection and tuberculosis in Russia: which is worse? *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014; 6: 3–8 (in Russian).

Received December 18, 2014

UDC [616.98:578.828.6]-06:616.24-002.5

Информация об авторах

Бородулин Борис Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: Borodylinbe@yandex.ru

Бородулина Елена Александровна – д. м. н., профессор, кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: Borodylinbe@yandex.ru

Вдоушкина Елизавета Сергеевна – клинический ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России; врач-фтизиатр ГБУЗ "Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В.Постникова"; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: Borodylinbe@yandex.ru

Маткина Татьяна Николаевна – соискатель кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, врач-фтизиатр ГБУЗ "Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В.Постникова"; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: Borodylinbe@yandex.ru

Author information

Borodulin Boris Evgen'evich, MD, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: Borodylinbe@yandex.ru

Borodulina Elena Aleksandrovna, MD, Professor, Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: Borodylinbe@yandex.ru

Vdoushkina Elizaveta Sergeevna, Resident Physician at Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: Borodylinbe@yandex.ru

Matkina Tat'yana Nikolaevna, Applicant at Department of Phthiology and Pulmonology, State Institution "Samara State Medical University", Healthcare Ministry of Russia, phthiatrician at N.V.Postnikov Samara State Regional Clinical Antituberculosis Institution; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: Borodylinbe@yandex.ru

Поступила 18.12.14

УДК [616.98:578.828.6]-06:616.24-002.5

Referenes

1. Pokrovskiy V.V., ed. HIV-infection and AIDS: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian).
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva: World Health Organization; 2011.

Анализ влияния социально-бытовых факторов на риск развития туберкулеза легких

А.Н.Наркевич, Н.М.Корецкая, К.А.Виноградов, А.А.Наркевич, К.В.Шадрин

ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Резюме

Цель. Анализ влияния факторов, связанных с социально-бытовыми условиями, на риск развития туберкулеза легких (ТЛ) с учетом места проживания, благоустройства жилья, числа комнат, числа совместно проживающих лиц, в т. ч. детей, общей площади и площади на 1 проживающего, а также общесемейного дохода и дохода на 1 члена семьи. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на основе данных интервьюирования впервые выявленных больных ТЛ ($n = 342$) (1-я группа) и здоровых лиц ($n = 386$) (2-я группа). В 1-й группе преобладали мужчины ($56,4 \pm 5,26\%$), а во 2-й – женщины ($54,7 \pm 4,97\%$). **Результаты и обсуждение.** Установлено, что риск развития ТЛ в наибольшей степени повышается при воздействии таких факторов, как неблагоустроенные условия проживания (отношение шансов (ОШ) – $8,4$ ($5,25; 13,44$); $p < 0,001$) и доход ниже прожиточного минимума (ОШ – $2,5$ ($2,17; 2,97$); $p < 0,001$). Факторы риска распределились по мере уменьшения значимости: проживание в отдельных домохозяйствах, недостаточная жилая площадь на 1 члена семьи, низкий уровень общесемейного дохода и малое число комнат. Констатирован относительно благоприятный фактор – наличие очагов туберкулезной инфекции ввиду малого удельного веса очагов с проживающими в них детьми. **Заключение.** С помощью полученных данных появилась возможность проводить целевые мероприятия по активному выявлению ТЛ среди лиц с повышенным риском развития этого заболевания, что, несомненно, способствует существенному повышению их эффективности и выявляемости на 1 000 обследованных и, соответственно, снижению стоимости выявления 1 больного.

Ключевые слова: туберкулез легких, риск развития, факторы риска, бытовые условия, выявление.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-465-468

A role of social factors for risk of pulmonary tuberculosis

A.N.Narkevich, N.M.Koretskaya, K.A.Vinogradov, A.A.Narkevich, K.V.Shadrin

V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Summary

The aim of this study was to identify social risk factors of pulmonary tuberculosis. **Methods.** We used a questionnaire to evaluate living conditions, number of subjects living together, including children; dwelling space, and family income. **Results.** The study involved 342 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis ($56.4 \pm 5.26\%$ were men) and 386 healthy individuals ($54.7 \pm 4.97\%$ were women). Poor living conditions (OR = 8.4 ($5.25; 13.44$); $p < 0.001$) and extremely low income (OR = 2.5 ($2.17; 2.97$); $p < 0.001$) were associated with the highest risk for pulmonary tuberculosis morbidity followed by living in an individual household, small dwelling space, low family income and less living rooms in a house. A relatively small proportion of TB foci involving children was found. **Conclusion.** The results can facilitate targeted measures for active diagnosis of pulmonary tuberculosis in high risk cohorts. This could increase efficacy of preventive measures and reduce diagnostic costs per a patient.

Key words: pulmonary tuberculosis, risk factors, living conditions, diagnosis.

В предупреждении распространения туберкулезной инфекции в современных условиях особое значение имеет своевременное выявление заболеваемости населения туберкулезом легких (ТЛ). При своевременном выявлении ТЛ легче поддается лечению, специфический процесс у больных ТЛ в меньшей степени склонен к прогрессированию и развитию осложнений, а сами заболевшие при их своевременной изоляции не представляют эпидемиологической опасности для окружающих [1]. На сегодняшний день наиболее эффективным способом своевременного выявления ТЛ среди населения по-прежнему остается проведение проверочных флюорографических осмотров [2].

В последнее время эффективность проверочных флюорографических осмотров значительно снизилась [3] ввиду сокращения объемов массовых обследований [4] и низкого уровня санитарной грамотности населения [5]. В этой связи назрела необходимость формирования селективного подхода

к выявлению больных ТЛ среди населения с целью совершенствования данной работы в первичном звене здравоохранения [6]. По этой причине в настоящее время представляется актуальной разработка научно обоснованных критериев включения лиц в группы повышенного риска развития ТЛ [7, 8]. Без сомнения, одним из важных критериев такого включения является учет воздействия социально-бытовых факторов на риск развития специфического процесса.

Целью исследования явилась количественная оценка влияния факторов, связанных с социально-бытовыми условиями проживания, на риск развития ТЛ среди отдельных групп населения.

Материалы и методы

Для определения факторов риска развития ТЛ среди населения разработана анкета, в которую были включены вопросы, связанные с социально-бытовыми условиями проживания.

В опросе принимали участие впервые выявленные больные ТЛ, лечившиеся в стационарах КГБУЗ "Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1. Филиал № 1" и КГБУЗ "Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1. Филиал № 2", составившие 1-ю группу ($n = 342$) и здоровые лица ($n = 386$), проходившие проверочное флюорографическое обследование в поликлиниках Красноярска и Красноярского края, вошедшие во 2-ю группу (контрольную). Здесь и далее под "здоровыми" подразумеваются лица, у которых по результатам флюорографического обследования не выявлено изменений в легких, связанных с туберкулезным процессом. Анкетирование проводилось в 2013 г.

Анализировались место проживания опрошенных, благоустройство жилья, число комнат, число проживающих совместно, в т. ч. детей, общая площадь места проживания и площадь на 1 проживающего члена семьи, а также общесемейный доход и его уровень на 1 члена семьи.

Для определения подчинения закону нормального распределения количественных данных использовался критерий Шапиро–Уилка [9]. При уровне значимости $p < 0,05$ гипотеза о нормальности распределения отвергалась. В связи с тем, что все данные, полученные в результате настоящего исследования, не подчинялись закону нормального распределения, они представлены в виде медианы (Me) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ) ($Me(L; U)$), где L – нижняя граница ДИ; U – верхняя граница ДИ). ДИ для Me , а также разность Me и ДИ разности Me рассчитывались по методу Альтмана [10]. Для долей 95%-ный ДИ рассчитывался по методу Вальда–Вольфовица [11].

Статистическая значимость различий количественных показателей определялась с помощью критерия Манна–Уитни [12]. Различия между качественными (номинальными) признаками оценивались с помощью критерия χ^2 (результаты представлены в виде: χ^2 – значение критерия; df – число степеней свободы; p – уровень значимости) [12]. Для оценки влияния изучаемых факторов на индивидуальный риск развития ТЛ рассчитывался коэффициент отношения шансов (ОШ) представленный в виде ОШ и 95%-ного ДИ [13]. Нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе преобладали мужчины ($56,4 \pm 5,26 \%$), а во 2-й – женщины ($54,7 \pm 4,97 \%$), т. е. мужчины болели туберкулезом значительно чаще ($\chi^2 = 8,9$; $df = 1$; $p = 0,004$), несмотря на довольно небольшой риск развития у них данного заболевания по сравнению с женщинами (ОШ – 1,2 (1,08; 1,48); $p < 0,001$).

Основную долю обследуемых 1-й группы составили лица, проживающие в отдельных домохозяйствах на земле ($48,83 \pm 5,29 \%$), что было существенно выше, чем доля таковых ($20,98 \pm 4,06 \%$) во

2-й группе ($\chi^2 = 65,6$; $df = 1$; $p < 0,001$). Во 2-й группе основную долю составили лица, проживающие в многоэтажных многоквартирных домах ($75,91 \pm 5,29 \%$), что существенно выше, чем в 1-й ($46,78 \pm 4,27 \%$) и является статистически значимым различием ($\chi^2 = 65,43$; $df = 1$; $p < 0,001$). Так, риск развития ТЛ среди проживающих в отдельных домохозяйствах на земле выше практически в 2 раза (ОШ – 2,37 (1,86; 2,90); $p < 0,001$), а у проживающих в многоэтажных многоквартирных домах данный риск, наоборот, в 2 раза ниже (ОШ – 0,61 (0,54; 0,69); $p < 0,001$).

Удельный вес лиц 1-й группы, проживающих в общежитиях, существенно не отличался от такового во 2-й группе ($2,92 \pm 1,78 \%$ vs $2,85 \pm 1,67 \%$; $\chi^2 = 0,004$; $df = 1$; $p > 0,5$), что свидетельствует об отсутствии повышенного риска развития ТЛ среди проживающих в общежитиях (ОШ – 1,02 (0,44; 2,28); $p < 0,952$).

Основная доля обследуемых в обеих группах была представлена проживающими в благоустроенных домах. Однако доля проживающих в неблагоустроенных домах в 1-й группе была существенно больше ($39,18 \pm 5,17 \%$ vs $4,66 \pm 2,09 \%$; $\chi^2 = 130,8$; $df = 1$; $p < 0,001$). Следовательно, риск развития ТЛ среди проживающих в неблагоустроенных домах достаточно высок (ОШ – 8,4 (5,25; 13,44); $p < 0,001$).

Me числа комнат в месте проживания обследуемых 1-й и 2-й групп составила 2 (2; 2) и 2 (2; 3) комнаты соответственно. Несмотря на то, что данные показатели практически одинаковы и разность χ^2 числа комнат в месте проживания лиц 1-й и 2-й групп составляет 0 (–1; 0) комнат, при использовании статистического теста Манна–Уитни показано, что различия между группами статистически значимы. Так, сумма рангов числа комнат у лиц 1-й группы была значительно меньше, чем 2-й (108 750,0 vs 156 606,0; $U = 50 097,0$; $p < 0,001$). Данный факт свидетельствует о повышенном риске развития ТЛ у лиц, проживающих в домах и квартирах с малым общим числом комнат.

Me жилой площади на 1 члена семьи в 1-й группе составила 15 (15; 16) м², 2-й – 19 (18; 20) м². Данные показатели отличаются друг от друга более значимо, чем число совместно проживающих, в т. ч. детей. Так, разность Me жилой площади на 1 члена семьи составила 4 (3; 5); это свидетельствует о том, что лица с ТЛ проживают в таких квартирах, где на 1 члена семьи приходится в среднем на 3–5 м² меньше площади и это значительно ниже, чем у здоровых.

При анализе показателей общей площади места проживания обследуемых 1-й и 2-й групп показано, что у проживающих в малогабаритных квартирах риск развития ТЛ более высок. Так, Me общей жилой площади в 1-й группе составила 40 (36; 40) м²; во 2-й – 56 (51; 56) м² при разности Me 14 (12; 16) ($p < 0,001$).

Следующим изучаемым показателем было число проживающих совместно с опрашиваемым. Как в 1-й, так и во 2-й группе Me составила по 3 (2; 3) человека. Данные показатели также практически одинаковы и разность Me числа проживающих сов-

местно с опрашиваемыми 1-й и 2-й групп составила 0 (0; 0). Однако при использовании статистического теста Манна–Уитни показаны статистически значимые различия между группами. Так, сумма рангов числа совместно проживающих в 1-й группе была меньше, чем во 2-й (118 398,5 vs 146 957,5; $U = 59\,745,50$; $p = 0,027$). Полученные результаты свидетельствуют об обратной зависимости риска развития ТЛ и числа совместно проживающих, что в значительной мере обусловлено семейным положением больных 1-й группы: 54,7 ± 5,3 % не имели семьи (не замужем / не женаты – 34,5 ± 5,0 %, разведенные – 11,4 ± 3,4 %, вдовы / вдовцы – 8,8 ± 3,0 %).

Помимо проживающих совместно с опрашиваемыми, проанализировано число совместно проживающих детей: в обеих группах *Me* составила по 1 (1; 1) ребенку. Данные показатели также практически одинаковы и разность *Me* числа детей, проживающих совместно с опрашиваемым пациентом 1-й и 2-й групп, составила 0 (0; 1). Однако при использовании статистического теста Манна–Уитни показано наличие статистически значимых различий по данному показателю. Так, сумма рангов числа совместно проживающих детей в 1-й группе была значительно меньше, чем во 2-й (11 6478,5 vs 148 877,5; $U = 57\,825,50$; $p = 0,003$). Такие результаты свидетельствуют об относительной благоприятности очагов туберкулезной инфекции ввиду малого удельного веса числа проживающих в них детей.

При анализе доходов впервые выявленных больных ТЛ показано, что общесемейный доход и доход на 1 члена семьи у них значительно ниже, чем у здоровых. Так, *Me* общесемейного дохода в 1-й группе составила 16 (15; 18) тыс. руб., а во 2-й – 30 (20; 30) тыс. руб. Разница *Me* в 1-й и 2-й группах – 12 (11; 15) тыс. руб., что было статистически значимым ($p < 0,001$). Аналогичные результаты были получены и в отношении дохода на 1 члена семьи. Так, *Me* данного показателя в 1-й группе составила 6 (6; 7) тыс. руб., а во 2-й – 11 (10; 12) тыс. руб. Разность *Me* – 5 (4; 5) тыс. руб. ($p < 0,001$).

В I квартале 2013 г. Правительством Красноярского края был установлен прожиточный минимум в размере 7 934 руб. [14]. В 1-й группе доля лиц с доходом ниже прожиточного минимума составила 60,2 ± 5,19 %, а во 2-й – 17,1 ± 3,76 % ($\chi^2 = 144,2$; $df = 1$; $p < 0,001$). Таким образом, доход ниже прожиточного минимума повышает риск развития ТЛ в > 2 раза (ОШ – 2,5 (2,17; 2,97); $p < 0,001$).

По данным Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю, среднемесячная заработная плата в IV квартале 2014 г. в Красноярском крае составила 33 809,0 руб. [15]. Как в 1-й, так и во 2-й группе доля лиц, доход которых превышал среднемесячную зарплату по Красноярскому краю, была довольно низка (1,5 ± 1,29 % и 1,6 ± 1,25 % соответственно; $\chi^2 = 0,01$; $df = 1$; $p > 0,50$) и статистически значимого риска развития ТЛ среди лиц с заработной платой ниже среднекраевого уровня не установлено.

Заключение

Таким образом, к факторам, в наибольшей степени повышающим риск развития ТЛ, относятся неблагоприятные условия проживания и уровень дохода ниже прожиточного минимума. По мере снижения значимости факторы риска были распределены следующим образом: проживание в отдельных домохозяйствах, малая жилая площадь на 1 члена семьи, низкий уровень общесемейного дохода и малое число комнат. С помощью полученных данных появилась возможность проводить целевые мероприятия по активному выявлению ТЛ среди лиц с повышенным риском развития этого заболевания, что, несомненно, способствует существенному повышению их эффективности и выявляемости на 1 000 обследованных и, соответственно, снижению стоимости выявления 1 больного.

Литература

1. Подгаева В.А., Голубев Д.Н. Анализ результатов организации и эффективности выявления туберкулеза среди населения Урала. В кн.: Модернизация фтизиатрии. Современные технологии оказания противотуберкулезной помощи населению: материалы Всероссийской научно-практической конференции. Екатеринбург; 2011: 74.
2. Богородская Е.М., Смердин С.В., Стерликов С.В. и др. Возможности повышения качества проведения профилактических осмотров населения на туберкулез. *Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития*. 2012; 1: 34–38.
3. Мишин В.Ю. Выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания у взрослых в учреждениях общей лечебной сети. *Справочник поликлинического врача*. 2008; 4: 4–8.
4. Кочеткова Е.Я., Горбунов А.В., Никитина Л.В. Особенности выявления туберкулеза у лиц, госпитализированных в общесоматические стационары города Москвы. В кн.: Научные труды к 80-летию ведущего противотуберкулезного учреждения г. Москвы, 10-летию Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. М.; 2007: 53–55.
5. Плеханова М.А., Мордык А.В., Подкопаева Т.Г. и др. Оценка санитарной грамотности подростков по вопросам туберкулеза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012; 1: 55–57.
6. Калинин А.В., Бородулин Б.Е., Курбатова Е.В. и др. Особенности туберкулезного процесса относительно способа выявления в первичном звене здравоохранения. В кн.: Туберкулез в России. Год 2007: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. М.; 2007: 155–156.
7. Коломиец В.М., Петрухина Л.Н., Рублева Н.В. Эффективность массовых проверочных осмотров населения на туберкулез в сельской местности. В кн.: Торакальная радиология: Силлабус Международной конференции и школы для врачей. СПб; 2010: 208–209.
8. Наркевич А.Н., Корецкая Н.М., Виноградов К.А. и др. Влияние факторов, связанных с профессиональной деятельностью, на риск развития туберкулеза легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 5: 49–52.
9. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test to normality (complete samples). *Biometrika*. 1965; 3–4: 591–611.

10. Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Виноградов К.А. Интервальная оценка медианы и ее автоматизация. *Врач и информационные технологии*. 2013; 4: 40–49.
11. Wald A., Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions. *Annals of Mathematical Statistics*. 1939; 10: 105–118.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: *Практика*; 1998.
13. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение 3-е. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация. *Украинский медицинский часопис*. 2006; 2: 113–119.
14. Постановление Правительства Красноярского края от 16.04.2013 г. № 155-п "Об установлении величины прожиточного минимума на душу населения и по основным социально-демографическим группам населения Красноярского края за I квартал 2013 года".
15. Социально-экономическое положение Красноярского края в 2014 году. Материалы доклада №1.37.1 Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю. Январь, 2015.
8. Narkevich A.N., Koretskaya N.M., Vinogradov K.A. et al. A role of occupational factors for tuberculosis morbidity. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 5: 49–52 (in Russian).
9. Shapiro S.S., Wilk M.B. An analysis of variance test to normality (complete samples). *Biometrika*. 1965; 3–4: 591–611.
10. Narkevich A.N., Narkevich A.A., Vinogradov K.A. Interval evaluation of mediana and its automatization. *Vrach i informatsionnye tekhnologii*. 2013; 4: 40–49 (in Russian).
11. Wald A., Wolfowitz J. Confidence limits for continuous distribution functions. *Annals of Mathematical Statistics*. 1939; 10: 105–118.
12. Glantz S. Medico-Biological Statistics. Translated from English. Moscow: *Praktika*; 1998 (in Russian).
13. Babich P.N., Chubenko A.V., Lapach S.N. Use of modern statistical methods in clinical study. The third report. Risk ratio: definition, calculation and interpretation. *Ukrains'kiy medichniy chasopis*. 2006; 2: 113–119 (in Russian).
14. Regulation N155 of the Krasnoyarskiy kray Government 'About Minimum Wage in Different Social Groups at the Krasnoyarskiy Kray', April 16, 2013 (in Russian).
15. Social and Ecomonic Status of Krasnoyarskiy Kray in 2014. Proceedings of Report N1.37.1 of Territorial Department of Federal State Statistics Service at the Krasnoyarskiy Kray. January, 2015 (in Russian).

Поступила 18.06.15
УДК 616.24-002.5-02

References

1. Podgaeva V.A., Golubev D.N. An analysis of tuberculosis identification in Ural population. In: Modern technologies of healthcare measures against tuberculosis. Conference proceedings. Ekaterinburg; 2011: 74 (in Russian).
2. Bogorodskaya E.M., Smerdin S.V., Sterlikov S.V. et al. Opportunities to improve preventive investigations for early diagnosis of tuberculosis. *Menedzhment kachestva v sfere zdavookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya*. 2012; 1: 34–38 (in Russian).
3. Mishin V.Yu. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults in primary care. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2008; 4: 4–8 (in Russian).
4. Kochetkova E.Ya., Gorbunov A.V., Nikitina L.V. Diagnosis of tuberculosis in patients hospitalized in general hospitals of Moscow. In: Collected scientific papers in regard to the 80th anniversary of the leading Moscow tuberculosis clinic and to the 10th anniversary of Moscow City Research Center for tuberculosis control. Moscow; 2007: 53–55 (in Russian).
5. Plekhanova M.A., Mordyk A.V., Podkopaeva T.G. et al. An assessment of adolescents' knowledge on tuberculosis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012; 1: 55–57 (in Russian).
6. Kalinkin A.V., Borodulin B.E., Kurbatova E.V. et al. Diagnosis of tuberculosis in primary care. In: Tuberculosis in Russia. 2007. Proceedings of the 8th Russian Congress of phthisiatricians. Moscow; 2007: 155–156 (in Russian).
7. Kolomiets V.M., Petrukhina L.N., Rubleva N.V. Efficacy of preventive examination of large rural populations to diagnose tuberculosis. In: Thoracic radiology. Syllabus of International Conference and School for physicians. Saint-Petersburg; 2010: 208–209 (in Russian).

Received June 18, 2015
UDC 616.24-002.5-02

Информация об авторах

Наркевич Артем Николаевич – аспирант кафедры медицинской кибернетики ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого"; тел.: (391) 220-03-89; e-mail: narkevichart@gmail.com
Корецкая Наталья Михайловна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой туберкулеза с курсом ПО ГБОУ ВПО "КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России; тел.: (391) 261-76-82; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru
Виноградов Константин Анатольевич – д. м. н., проф., заведующий кафедрой медицинской кибернетики ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого"; тел.: (391) 220-03-89; e-mail: vinogradov16@yandex.ru
Наркевич Анна Александровна – ассистент кафедры туберкулеза с курсом ПО ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого"; тел.: (391) 261-76-82; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru
Шадрин Константин Викторович – преподаватель кафедры медицинской кибернетики ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого"; тел.: (391) 220-03-89; e-mail: kvsh-buffon@mail.ru

Authors information

Narkevich Artem Nikolaevich, PhD student at Department of Medical Cybernetics, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 220-03-89; e-mail: narkevichart@gmail.com
Koretskaya Nataliya Mikhaylovna, MD, Professor, Head of Department of Tuberculosis with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 261-76-82; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru
Vinogradov Konstantin Anatol'evich, MD, Professor, Head of Department of Medical Cybernetics, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 220-03-89; e-mail: vinogradov16@yandex.ru
Narkevich Anna Aleksandrovna, Assistant Lecturer at Department of Tuberculosis with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 261-76-82; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru
Shadrin Konstantin Viktorovich, Lecturer at Department of Tuberculosis with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 220-03-89; e-mail: kvsh-buffon@mail.ru

Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких?

С.Н.Авдеев

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-ю позицию (4,8 %) среди причин смерти в мире; ежегодно от ХОБЛ умирает примерно 2,8 млн человек. Около 50–80 % больных ХОБЛ умирает от респираторных причин, либо во время обострений основного заболевания, либо от опухолей легких (от 8,5 до 27 %), либо от нереспираторных проблем. К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся возраст пациентов, тяжесть бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции, гипоксемия и гиперкапния, частые обострения, коморбидные состояния и т. п. Летальность среди больных ХОБЛ снижается в случае длительной кислородотерапии (при гипоксемии), неинвазивной вентиляции легких (при гиперкапнии), а также при трансплантации легких (при терминальных стадиях ХОБЛ). В случае применения современных бронхорасширяющих препаратов (тиотропия бромид) улучшаются функциональные параметры и снижается число обострений ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, прогноз, длительная кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких, трансплантация легких, длительно действующие бронходилататоры, тiotропия бромид.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476

Is it possible to improve prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease?

S.N.Avdееv

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

According to reports of World Health Organization, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the 3rd leading cause of death worldwide. Near 2.8 million patients die from COPD yearly, this is 4.8% of all deaths in the world. Causes of death in COPD patients include respiratory causes, acute exacerbation of COPD in 50–80% of cases, lung carcinoma in 8.5 to 27% and other non-respiratory causes. Key predictors of poor prognosis of COPD include age, severity of bronchial obstruction and of lung hyperinflation, hypoxemia and hypercapnia, frequent exacerbations, comorbidity, etc. Long-term oxygen therapy (for hypoxemic patients), non-invasive ventilation (for hypercapnic patients), lung transplantation (for patients with end stage of COPD), and novel bronchodilators (tiotropium bromide) are therapeutic modalities that could decrease mortality, improve lung function and reduce number of exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, prognosis, oxygen therapy, non-invasive ventilation, lung transplantation, long-acting bronchodilators, tiotropium bromide.

Современные тенденции распространенности и летальности пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

В настоящее время ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности [1], что позволяет рассматривать ее как тяжелое социальное и экономическое бремя, уровень которого будет постоянно увеличиваться вплоть до 2030-х годов [2].

По результатам исследования со всемирным охватом BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*) обеспечена уникальная возможность оценки с помощью стандартизованных вопросников и легочных функциональных тестов распространенности ХОБЛ в популяциях взрослых людей старше 40 лет как в развитых, так и в развивающихся странах [3]. По данным исследования BOLD, распространенность ХОБЛ $\geq$ II стадии (GOLD) среди лиц старше 40 лет составила $10,1 \pm 4,8$ % (для мужчин — $11,8 \pm 7,9$ %, для женщин — $8,5 \pm 5,8$ %) [3]. По данным отечественного эпидемиологического исследования, посвященного распространенности ХОБЛ в Самарской обла-

сти (жители 30 лет и старше), распространенность ХОБЛ в общей выборке составила 14,5 % (среди мужчин — 18,7 %, среди женщин — 11,2 %) [4].

В недавно опубликованном поперечном популяционном эпидемиологическом исследовании, проведенном в 12 регионах России ($n = 7\,164$: 57,2 % — женщины; средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а среди лиц общей популяции — 15,3 % [5].

Актуальность ХОБЛ среди всех глобальных медико-социальных проблем обусловлена не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти, в т. ч. трудоспособного населения [6].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ занимает 3-ю позицию (4,8 %) в мире среди причин смерти [7]; ежегодно от ХОБЛ умирает примерно 2,8 млн человек [6]. В Греции, Швеции, Исландии и Норвегии летальность от ХОБЛ составляет от 0,2 на 100 тыс. населения, в Румы-

нии — до 80 на 100 тыс. [6]. В 1990–2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсульта снизились на 19,9 и 6,9 % соответственно, однако при ХОБЛ она возросла на 25,5 % [8]. Особенно выраженный рост летальности от ХОБЛ отмечается среди женщин.

Согласно недавно опубликованным данным *P.G.J. Burney et al.*, глобальная летальность от ХОБЛ за период 1990–2010 гг. практически не изменилась: ежегодно умирает 2,8–3,0 млн человек [9].

Основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ является прогрессирование основного заболевания [10]. Согласно данным многочисленных исследований, около 50–80 % больных ХОБЛ умирает от респираторных причин, либо во время обострений основного заболевания, либо от опухолей легких (от 8,5 до 27,0 %), либо от нереспираторных проблем [10]. У больных с нетяжелыми формами ХОБЛ 20–50 % всех причин смерти приходится на нереспираторные проблемы, например ССЗ (ишемическая болезнь сердца и инсульта), имеющие, в свою очередь, тесную связь с табакокурением.

Предикторы летальности пациентов с ХОБЛ

Благодаря крупным эпидемиологическим исследованиям в области ХОБЛ в настоящее время имеется достаточно данных о возможных индикаторах повышенной смертности от ХОБЛ — так называемых предикторах неблагоприятного прогноза. К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относятся возраст пациентов [11–14], низкие значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [12, 13, 15, 16], выраженность легочной гиперинфляции [17, 18], снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (РаО₂) [19, 20] и повышение парциального напряжения углекислоты в артериальной крови (РаСО₂) [21–23], легочная гипертензия [24–26], низкий индекс массы тела [27–28], снижение толерантности к физическим нагрузкам [14, 29], частые обострения [30, 31], коморбидные состояния [32–34] и т. п.

Функциональные показатели. Выраженность бронхиальной обструкции является традиционным и предсказуемым предиктором летальности пациентов с ХОБЛ [12, 13, 15, 16]. В исследовании *A.L. Ries et al.* повышение ОФВ₁ на каждые 100 мл приводило к относительному снижению риска летального исхода на 16 % [15]. В других исследованиях повышение ОФВ₁ на 1 % сопровождалось снижением риска смерти больных ХОБЛ на 3–6 % [10]. *N.R. Anthonisen et al.* также показано, что низкие до- и постбронходилатационные показатели ОФВ₁ ассоциированы с плохим прогнозом больных ХОБЛ, но постбронходилатационный ОФВ₁ является более чувствительным прогностическим фактором [16].

Среди других функциональных параметров, выступающих в роли предикторов прогноза, отмечается инспираторная емкость (ИЕ) [17], а также соотношение ИЕ и общей емкости легких (ОЕЛ) [18], данные показатели отражают выраженность легочной гиперинфляции [35]. В крупном когортном ис-

следовании ($n = 689$), проведенном в США и Испании, одним из наиболее сильных и независимых предикторов летальности больных ХОБЛ оказался индекс ИЕ / ОЕЛ [18]. По результатам анализа Каплана–Мейера показано значительное снижение выживаемости больных при значениях индекса ИЕ / ОЕЛ ≤ 25 % по сравнению с таковой при показателях ИЕ / ОЕЛ > 25 % (32 мес. vs 36 мес. соответственно; $p < 0,001$). В регрессионной модели Коха соотношение ИЕ / ОЕЛ ≤ 25 % являлось предиктором летальности больных ХОБЛ от всех причин (относительный риск (ОР) — 1,970; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,364–2,847) и от дыхательной недостаточности (ОР — 2,042; 95%-ный ДИ — 1,257–3,317) [18].

Нарушения газообмена. Хроническая дыхательная недостаточность (ХДН) развивается на поздних (терминальных) стадиях ХОБЛ. Главными маркерами ХДН являются гипоксемия и гиперкапния. Основные показатели гипоксемии — снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови (РаО₂) < 60 мм рт. ст. и насыщения кислородом артериальной крови (SaO₂) < 90 % — являются важными маркерами неблагоприятного прогноза у больных ХОБЛ [19, 20]: при РаО₂ < 40 мм рт. ст. 2-летняя выживаемость практически равна нулю [19, 20]. Гиперкапния (РаСО₂ > 45 мм рт. ст.) при ХОБЛ является маркером снижения вентиляционного резерва при терминальных стадиях легочных заболеваний, а также отрицательным прогностическим фактором.

В проспективном когортном исследовании *T.A.C. Nizet et al.* показано, что при гиперкапнии и дальнейшем повышении РаСО₂ на каждые 5 мм рт. ст. риск летального исхода возрастает на 100 % [21]. В исследовании *C.B. Cooper et al.* летальность среди пациентов с ХОБЛ, получавших длительную кислородотерапию (ДКТ), составила 51 % при гиперкапнии и 20 % — без таковой [22].

В недавно проведенном проспективном исследовании, выполненном на основе Национального регистра больных ХОБЛ Швеции, находящихся на ДКТ ($n = 2\,249$), изучена прогностическая роль РаСО₂ при тяжелой ХОБЛ [23]. Уровень РаСО₂ на воздухе явился независимым предиктором летального исхода ($p < 0,001$): при показателях РаСО₂ $< 37,5$ мм рт. ст. и $> 52,5$ мм рт. ст. летальность возрастала, а при РаСО₂ ≥ 60 мм рт. ст. была на 15 % выше, чем при уровне РаСО₂ ≈ 49 мм рт. ст. Показано, что альвеолярная вентиляция является фактором риска летальности пациентов с ХОБЛ независимо от уровня гипоксемии.

Обострения ХОБЛ. Тяжелые обострения ХОБЛ ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [36, 37], а летальность повышается по мере учащения обострений [30]. По сравнению со амбулаторными случаями на показатели летальности существенное влияние оказывают обострения ХОБЛ, при которых требуется госпитализация [38]. Госпитальная летальность у пациентов, поступивших в стационар с обострением ХОБЛ, проявляющимся гиперкап-

нией с ацидозом, составляет $\approx 10\%$ [39]. Через 1 год после выписки у пациентов, которым требовалась респираторная поддержка, летальность достигает 40 %, а смертность от всех причин через 3 года после госпитализации составляет 49 % [40–42].

Влиянию частоты обострений на течение ХОБЛ посвящено недавно опубликованное крупное канадское популяционное исследование *S. Suissa et al.* ($n = 73\,106$). На момент 1-й госпитализации пациентов в стационар по поводу тяжелого обострения ХОБЛ длительность наблюдения составила 17 лет [31]. Средняя частота тяжелых обострений ХОБЛ составила 37,8 случая на 100 пациентов в течение 1-го года, а летальность — 19,2 случая на 100 пациентов в течение 1-го года. Риск летального исхода возрастал по мере увеличения числа перенесенных обострений: после 2-го тяжелого обострения ХОБЛ летальность была в 1,9 раз выше, чем после 1-го, а после 10-го обострения возросла в 4,5 раза. Установлено, что летальность после тяжелого обострения ХОБЛ была максимальной (40 случаев на 10 тыс. пациентов в день) в течение 1-й недели после поступления в стационар, а затем постепенно снижалась в течение последующих 3 мес. (≤ 5 случаев на 10 тыс. пациентов в день).

Коморбидные состояния. Пациенты с ХОБЛ часто страдают сопутствующими заболеваниями [32–34]. В исследовании *M. Divo et al.* ($n = 1\,664$; медиана наблюдения — 51 мес.) проведена оценка распространенности различных сопутствующих заболеваний и силы взаимосвязи между их числом, природой и риском смерти больных ХОБЛ [32]. За время наблюдения 40 % пациентов умерло, при этом для умерших медиана наблюдения составила 36 мес., для выживших — 62 мес. В 49 % случаев основной причиной смерти явились болезни органов дыхания, в т. ч. ХОБЛ — 40 %; нереспираторные заболевания составили 42 %, из них онкологические — 21 %, ССЗ — 8 %. В когорте участников исследования зарегистрировано 79 сопутствующих заболеваний, в среднем по 6 на 1 человека: 4,6 — на 1 женщину и 6,2 — на 1 мужчину. Число сопутствующих заболеваний было выше среди умерших, чем у выживших (6,5 vs 5,8 соответственно). По результатам многофакторного анализа только 12 сопутствующих заболеваний были ассоциированы с повышенным риском смерти, среди них — онкологические — рак легкого, пищевода, молочной и поджелудочной желез; а также легочный фиброз, мерцание / трепетание предсердий, застойная сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, цирроз печени, диабет с нейропатией и т. п.

При анализе эпидемиологических исследований показано, что ХОБЛ является сильным и независимым фактором риска смерти от ССЗ [33, 34]. Промонстрирована четкая взаимосвязь между снижением ОФВ₁ и риском кардиальной смерти независимо от статуса курения. Снижение показателя ОФВ₁ / ФЖЕЛ $\leq 70\%$ само по себе обуславливает возрастание риска развития коронарных событий на 30 %, а при сочетании с желудочковыми аритмиями этот показатель увеличивается в 2 раза [34].

Современные методы терапии ХОБЛ, при применении которых улучшается прогноз

Летальность больных ХОБЛ снижается при использовании ДКТ (в случае гипоксемии) [45, 46], неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) (при гиперкапнии) [47, 48], трансплантации легких (ТЛ) (при терминальных стадиях) [49], а в случае применения современных бронхорасширяющих препаратов (тиотропия бромид) улучшаются функциональные параметры и снижается риск обострений ХОБЛ [50–52].

Длительная кислородотерапия. Одним из наиболее тяжелых осложнений ХОБЛ является гипоксемия [6]. Коррекция гипоксемии с помощью кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ХДН. В отличие от некоторых неотложных состояний (пневмония, отек легких, травма), использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным, длительным и, как правило, проводиться в домашних условиях [53].

Первые результаты о благоприятном влиянии ДКТ на выживаемость больных ХОБЛ были получены в начале 1970-х годов. *A. L. Neff* и *T. A. Petty* представили данные о том, что наряду со снижением давления в легочной артерии, гематокрита и отеков у больных ХОБЛ отмечается достоверное снижение летальности по сравнению с группой исторического контроля [53]. В дальнейшем эти данные были подтверждены в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ).

Исследование *Medical Research Council (MRC Trial)* проводилось у больных ХОБЛ ($n = 87$) с подтвержденной артериальной гипоксемией ($\text{PaO}_2 \approx 50$ мм рт. ст.) и минимум 1 эпизодом развития периферических отеков ног, рандомизированных в 2 группы: 1-я — плацебо; во 2-й группе проводилась кислородотерапия в течение ≥ 15 ч в сутки через носовые канюли со скоростью 2 л / мин [45]. Различия выживаемости в группах стали очевидными через 500 дней исследования: к концу 3-го года терапии летальность в группе ДКТ составила 45,2 %, а в группе плацебо — 66,7 % ($p < 0,05$). Снижение летальности больных ХОБЛ на фоне ДКТ было статистически достоверным также через 4 и 5 лет терапии.

Критерии включения в исследование *Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT)*, проведенное у североамериканских больных ХОБЛ ($n = 203$), были сходны с таковыми для *MRC Trial*, однако у пациентов отмечались несколько лучшие функциональные показатели. Отличием от исследования *MRC* являлись режимы терапии в 2 группах: постоянная терапия O_2 (> 18 ч в сутки) и терапия в течение 12 ч в сутки, в т. ч. ночью [46]. К концу 1-го года терапии в группах постоянной и 12-часовой O_2 -терапии летальность составила 11,9 и 20,6 %, а к концу 2-го года — 22,4 и 40,8 % соответственно; все различия были статистически достоверными ($p < 0,01$) (рис. 1).

В открытом проспективном исследовании *C. B. Cooper et al.* в течение 12 лет наблюдались пациенты с ХОБЛ ($n = 72$) (среднее $\text{PaO}_2 \approx 46$ мм рт. ст.),

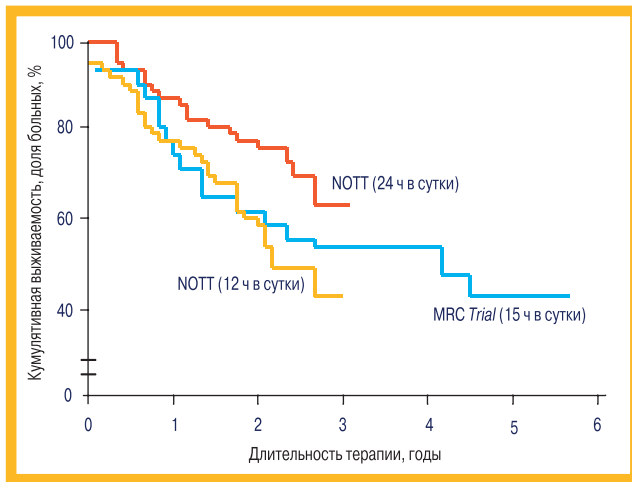


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости пациентов с ХОБЛ в группах ДКТ в исследованиях NOTT и MRC [45, 46]
Figure 1. Kaplan–Meyer curves for total survival of COPD patients in groups with different regimens of oxygen therapy [45, 46]

получавшие ДКТ в течение ≥ 15 ч в сутки [22]. При этом 5-летняя выживаемость составила 62 %, что намного выше, чем например, у больных ХОБЛ, входивших в группу сравнения в исследовании MRC (5-летняя выживаемость — 16 %); через 10 лет выживаемость при ДКТ составила 26 % [22].

Длительная домашняя вентиляция легких (ДДВЛ).

В ряде случаев у больных ХОБЛ при кислородотерапии может нарастать гиперкапния, особенно во время сна. При ночной гиперкапнии изменяется чувствительность дыхательного центра к CO_2 (ресеттинг), при этом уровень PaCO_2 увеличивается и в дневное время, что имеет негативные последствия для функции сердца, головного мозга и дыхательных мышц. В случае дисфункции дыхательной мускулатуры в сочетании с высокой резистивной, эластичной и пороговой нагрузкой на аппарат дыхания еще более усугубляется гиперкапния, при этом развивается "порочный цикл", разорвать который можно только с помощью респираторной поддержки (вентиляции легких) [54].

Учитывая, что в основе функциональных изменений у больных ХОБЛ лежат необратимые структурные изменения, респираторная поддержка, как и в случае с ДКТ, должна проводиться на постоянной основе, длительно, в домашних условиях. ДДВЛ — метод долговременной респираторной поддержки больных со стабильным течением ХДН и не нуждающихся в интенсивной терапии. Впервые метод ДДВЛ у больных ХОБЛ был внедрен в клиническую практику в начале 1970-х годов во Франции, а широкое его использование в клинической практике началось в 1980-х годах. [54].

ДДВЛ по сравнению с ДКТ у больных с терминальными стадиями ХОБЛ обладает следующими потенциальными преимуществами:

- повышается выживаемость при осуществлении контроля PaCO_2 ;
- улучшается качество сна;
- снижается нагрузка на дыхательную мускулатуру.

Масочная НВЛ в течение последнего десятилетия является основным методом ДДВЛ. Главным достоинством масочной НВЛ является ее неинвазивность, что обеспечивает такие преимущества, как снижение числа инфекционных и механических осложнений респираторной поддержки.

В более ранних неконтролируемых исследованиях было показано, что при НВЛ у больных ХОБЛ с гиперкапнической ХДН значительно улучшаются показатели газообмена и качества сна [55, 56]. У пациентов с ХОБЛ и обструктивным ночным апноэ при использовании вентиляции с постоянным положительным давлением увеличиваются показатели выживаемости и снижается риск госпитализации [57].

По результатам недавно проведенных РКИ продемонстрировано, что при адекватно подобранных параметрах НВЛ возможно значительное улучшение выживаемости пациентов с ХОБЛ, осложненной гиперкапнической ХДН [47, 48]. В многоцентровое проспективное РКИ T.Köhnlein et al. были включены пациенты с ХОБЛ и гиперкапнической ХДН ($n = 195$) из 36 респираторных центров Германии и Австрии ($\text{PaCO}_2 \geq 52$ мм рт. ст.; $\text{pH} > 7,35$). Всем проводилась медикаментозная терапия и кислородотерапия в соответствии с национальными рекомендациями. После 4-недельного обследования пациенты госпитализировались и были рандомизированы (в соотношении 1 : 1) в группы НВЛ и контроля (без НВЛ) [48]. НВЛ настраивалась для снижения исходного уровня PaCO_2 на ≥ 20 % или его уменьшения < 48 мм рт. ст. (параметры вентиляции: режим *pressure support*; среднее инспираторное давление — 21,6 см вод. ст.; среднее экспираторное давление — 4,8 см вод. ст.; средняя частота дыхания — 16 в минуту, НВЛ использовалась в среднем 5,9 ч в сутки).

В течение 1 года после рандомизации в группе контроля умер 31 (33 %) больной из 93, в группе НВЛ — 12 (12 %) из 102 ($p = 0,0004$; ОР — 0,24; 95%-ный ДИ — 0,11–0,49) (рис. 2). Улучшение показателей PaCO_2 , pH , SaO_2 , HCO_3^- и ОФВ₁ по сравнению с исходными было более значительным в группе НВЛ, чем в контроле. При оценке качества жизни

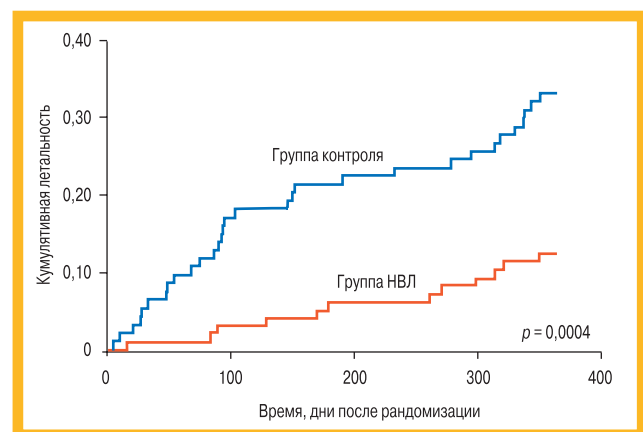


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера общей летальности пациентов с ХОБЛ в группах НВЛ и контроля [48]
Figure 2. Kaplan–Meyer curves for all-cause mortality of COPD patients in NIV group and controls [48]

с помощью шкалы *General Health Perception* показано улучшение в группе НВЛ ($p = 0,0133$). Таким образом, при использовании ДДВЛ с целью значительного уменьшения уровня PaCO_2 в комбинации со стандартным лечением улучшается выживаемость больных ХОБЛ с гиперкапнической ХДН.

Трансплантация легких. При терминальных стадиях ХОБЛ с конца 1980-х годов широко применяется ТЛ; на сегодняшний день $\frac{1}{3}$ всех ТЛ проводится именно у пациентов с ХОБЛ. При этом улучшаются функция легких, физическая работоспособность, качество жизни, однако в отношении влияния ТЛ на выживаемость имеются противоречивые данные. *S.Lahzami et al.* в ретроспективном исследовании ($n = 54$) сравнивалась реальная выживаемость больных ХОБЛ после ТЛ и прогнозируемой ожидаемой выживаемости (на основании индекса BODE на момент предтрансплантационного обследования) [49]. Выполнялась трансплантация обоих легких ($n = 35$) и 1 легкого ($n = 19$). К концу периода наблюдения были живы 29 (54 %) пациентов, 6 из них не достигли верхнего предела ожидаемой выживаемости и были исключены из дальнейшего анализа. Индекс BODE < 7 баллов отмечен в 13 случаях, ≥ 7 баллов — в 35. Для всей когорты больных медиана выживаемости значимо улучшилась после ТЛ (5,4 года vs 4,2 года); повысилась выживаемость пациентов с индексом BODE ≥ 7 баллов (5,0 года vs 3,8 года). Однако у лиц с индексом BODE < 7 баллов наблюдалась лишь статистически незначимая тенденция к улучшению выживаемости после ТЛ. В выживаемости реципиентов 1 или 2 легких различий не установлено. При оценке вероятности выжить в течение каждого последующего года у пациентов с разным числом баллов по индексу BODE установлено, что положительное влияние ТЛ через 4 года было существенно лишь для пациентов с индексом BODE ≥ 7 баллов. Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано значимое положительное влияние ТЛ на выживаемость при ХОБЛ. Улучшение выживаемости после ТЛ было зарегистрировано у пациентов с индексом BODE ≥ 7 баллов, при его значении < 7 баллов риск операции превышал пользу.

Медикаментозная терапия. Основные лекарственные средства, которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, условно можно разделить на 2 большие группы: бронходилататоры (коротко- и длительно действующие) и противовоспалительные препараты — ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 [6].

Предпосылками для использования иГКС при ХОБЛ являются данные о доказанной важности воспалительного процесса в прогрессировании заболевания [58]. Согласно современным руководствам, терапия иГКС (чаще всего в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами — ДДБА) рекомендована больным с тяжелой и крайне тяжелой стадиями ХОБЛ при наличии частых обострений [6]. В ряде клинических исследований показано, что в случае использования иГКС значительно умень-

шается число обострений ХОБЛ [59–61] и снижается риск развития сердечно-сосудистых событий [62].

В одном из самых масштабных исследований TORCH (*TOwards a Revolution in COPD Health*) ($n = 6\,000$), продолжавшемся в течение 3 лет, показано, что при комбинированной терапии салметеролом / флутиказоном на 25 % снижается частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, но риск смерти достоверно не уменьшается (отмечается абсолютное снижение летальности на 2,6 %; $p = 0,052$) [63].

Сегодня препаратами 1-й линии терапии ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры [6], среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является длительно действующий антихолинергический препарат тиотропия бромид [64]. В многочисленных РКИ подтверждается положительное влияние тиотропия бромида на легочную функцию, улучшение клинических симптомов и качества жизни больных, повышение переносимости физических нагрузок, снижение числа обострений ХОБЛ [64]. Кроме того, в открытых популяционных исследованиях, РКИ и метаанализах показан положительный эффект тиотропия бромида на прогноз у пациентов с ХОБЛ.

Влиянию тиотропия бромида на летальность больных ХОБЛ от всех причин посвящено популяционное когортное исследование ($n = 7\,218$; возраст старше 65 лет; длительность наблюдения — 180 дней после выписки больных из стационара), проведенное в Канаде [65]. За период наблюдения умерли 1 046 (14,5 %) пациентов. Отмечается, что риск развития летального исхода у получавших тиотропия бромид был на 20 % меньше, чем у принимавших ДДБА (ОР — 0,80; 95%-ный ДИ — 0,70–0,93).

В ретроспективном исследовании *P.M.Short et al.* ($n = 2\,853$) при добавлении тиотропия бромида к терапии иГКС / ДДБА летальность снижалась на 37 % (ОР — 0,63; 95%-ный ДИ — 0,53–0,77) (рис. 3), при этом также отмечено снижение летальности от респираторных причин на 30 % (ОР — 0,7; 95%-ный ДИ — 0,57–0,84), а от ССЗ — на 51 % (ОР — 0,49; 95%-ный ДИ — 0,33–0,73) [50]. Кроме того, при

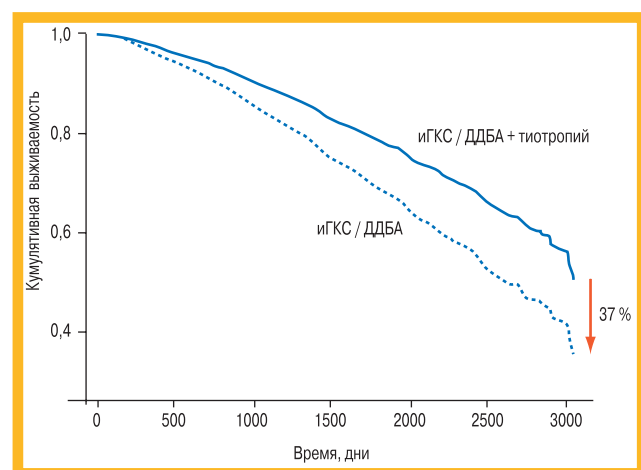


Рис. 3. Выживаемость пациентов с ХОБЛ в группах терапии иГКС / ДДБА + тиотропия бромид и иГКС / ДДБА [50]
Figure 3. Survival of COPD patients in ICS / LABA plus tiotropium and ICS / LABA groups [50]

терапии тиотропия бромидом на фоне приема комбинации ИГКС / ДДБА на 29 % снижался риск обострений, при которых требовалась терапия пероральными ГКС (ОР – 0,71; 95%-ный ДИ – 0,63–0,80), и на 15 % – обострений, в случае которых требовалась госпитализация пациентов в стационар (ОР – 0,85; 95%-ный ДИ – 0,73–0,99).

В 4-летнем глобальном исследовании UPLIFT (*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) ($n = 5\,993$) впервые были получены доказательства снижения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия бромида: к концу определенного протоколом периода лечения (день 1 440-й) достигнуто достоверное снижение относительного риска смерти на 13 % ($p < 0,05$) [51]. Продemonстрировано, что при терапии тиотропия бромидом не только не повышается риск сердечно-сосудистых событий и смерти, но и на 27 % снижается риск летальности от ССЗ и на 16 % – число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений. Острый инфаркт миокарда развился у 67 больных, принимавших тиотропия бромид, и у 85 пациентов группы плацебо (ОР – 0,73; 95%-ный ДИ – 0,53–1,00).

Наиболее полным на сегодня является метаанализ 30 РКИ с применением тиотропия бромида у больных ХОБЛ *B. Celli et al.* ($n = 19\,545$) [52]. Частота всех летальных исходов при терапии тиотропия бромидом составила 3,44, плацебо – 4,10 на 100 пациенто-лет (ОР – 0,88; 95%-ный ДИ – 0,770–0,999). У принимавших тиотропия бромид достоверно реже по сравнению с плацебо развивались сердечно-сосудистые события – 2,15 vs 2,67 на 100 пациенто-лет (ОР – 0,83; 95%-ный ДИ – 0,71–0,98) и фатальные сердечно-сосудистые события – 0,91 vs 1,24 на 100 пациенто-лет (ОР – 0,77; 95%-ный ДИ – 0,60–0,98). Для всех случаев острого инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта ОР составил 0,78 (95%-ный ДИ – 0,59–1,02); 0,82 (95%-ный ДИ – 0,69–0,98) и 1,03 (95%-ный ДИ – 0,79–1,35) соответственно. Таким образом, у больных ХОБЛ при терапии тиотропия бромидом снижается риск сердечно-сосудистых событий, летальности от всех причин и ССЗ.

Подавляющее большинство исследований выполнялось с использованием препарата Спирива, а в качестве устройства доставки применялся дозированный порошковый ингалятор ХандиХалер (суточная доза – 1 ингаляция по 18 мкг). В настоящее время тиотропия бромид (Спирива) доступен также в ингаляционном устройстве Респимат. Логично предположить, что при использовании устройства Респимат требуется уменьшение номинальной дозы тиотропия бромида по сравнению с ингалятором ХандиХалер, т. к. Респимат более эффективен по сравнению со всеми известными на сегодня другими портативными устройствами доставки (дозированные аэрозольные и порошковые ингаляторы). Рекомендованная суточная доза тиотропия бромида при использовании Респимата – 5 мкг. Вопрос сердечно-сосудистой безопасности препарата Спирива Респимат обсуждался в течение нескольких лет [66, 67].

Надежные данные о безопасности препарата Спирива Респимат получены в крупнейшем на сегодня исследовании TIOSPIR (*The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial*) [68]. На протяжении в среднем 2,3 года больные ХОБЛ ($n = 17\,135$) принимали препарат Спирива Респимат в дозах 2,5 или 5 мкг в сутки или Спирива ХандиХалер в дозе 18 мкг в сутки. По рискам летального исхода (для тиотропия бромида в дозе 5 мкг в сутки ОР – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,84–1,09; в дозе 2,5 мкг в сутки ОР – 1,00; 95%-ный ДИ – 0,87–1,14) и развития 1-го обострения (для тиотропия бромида в дозе 5 мкг в сутки ОР – 0,98; 95%-ный ДИ – 0,93–1,03) при длительном использовании препарата Спирива Респимат vs Спирива ХандиХалер различий не установлено. Число летальных исходов и серьезных сердечно-сосудистых событий было сходным во всех 3 группах терапии тиотропия бромидом. Таким образом, Спирива Респимат по эффективности и безопасности не уступает препарату Спирива ХандиХалер.

Заключение

По данным ВОЗ, ХОБЛ занимает 3-ю позицию (4,8 %) среди причин смерти в мире; ежегодно от ХОБЛ умирает примерно 2,8 млн человек. Около 50–80 % больных ХОБЛ умирает от респираторных причин, либо во время обострений основного заболевания, либо от опухолей легких (от 8,5 до 27,0 %), либо от нереспираторных проблем.

К ключевым предикторам неблагоприятного прогноза при ХОБЛ относятся возраст пациентов, тяжесть бронхиальной обструкции и легочной гиперинфляции, гипоксемия и гиперкапния, частые обострения, коморбидные состояния и т. п.

Летальность больных ХОБЛ существенно снижается при ДКТ (для больных с гипоксемией), НВЛ (для лиц с гиперкапнией), ТЛ (для пациентов с терминальными стадиями ХОБЛ), а также при использовании современных бронходилататоров, среди которых наиболее хорошо изучен тиотропия бромид (Спирива).

Литература / References

1. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projection. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 397–412.
2. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006; 3: e442.
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370: 741–750.
4. Жестков А.В., Косарев В.В., Бабанов С.А., Глазитов А.В. Эпидемиология и факторы риска хронической обструктивной болезни легких в крупном промышленном центре Среднего Поволжья. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.* 2009; 1: 42–44. / Zhestkov A.V., Kosarev V.V., Babanov S.A., Glazitov A.V. Epidemiology and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in a large industrial center of the Middle

- Volga region. *Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya*. 2009; 1: 42–44 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern. J. COPD*. 2014; 9: 963–974.
 6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2015 report is available on www.goldcopd.com
 7. Hoyert D.L., Xu J. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2012; 61: 1–51.
 8. Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR Surveillance Summaries*. 2002; 51 (SS06): 1–16.
 9. Burney P.G.J., Patel J., Newson R. et al. Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010. *Eur. Respir. J.* 2015; 45: 1239–1247.
 10. Garcia I.S., Clara P.C. Causes of death and prediction of mortality in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 2010; 46: 343–346.
 11. Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1995; 98: 272–277.
 12. Vestbo J., Prescott E., Lange P. et al. Vital prognosis after hospitalization for COPD: a study of a random population sample. *Respir. Med.* 1998; 92: 772–776.
 13. Hansen E.F., Phanareth K., Laursen L.C. et al. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1267–1271.
 14. Martinez F.J., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1326–1334.
 15. Ries A.L., Kaplan R.M., Limberg T.M., Prewitt L.M. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122: 823–832.
 16. Anthonisen N.R., Wright E.C., Hodgkin J.E. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 14–20.
 17. Tantucci C., Donati P., Nicosia F. et al. Inspiratory capacity predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 613–619.
 18. Casanova C., Cote C., de Torres J.P. et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 591–597.
 19. Boushy S.F., Coates E.D., Prognostic value of pulmonary function tests in emphysema: with special reference to arterial blood studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 553–563.
 20. Kanner R.E., Renzetti A.D., Stanish W.M. et al. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am. J. Med.* 1983; 74: 249–255.
 21. Nizet T.A.C., van den Elshout F.J.J., Heijdra Y.F. et al. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest*. 2005; 127: 1904–1910.
 22. Cooper C.B., Waterhouse J., Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax*. 1987; 42: 105–110.
 23. Ahmadi Z., Bornefalk-Hermansson A., Franklin K.A. et al. Hypo- and hypercapnia predict mortality in oxygen-dependent chronic obstructive pulmonary disease: a population-based prospective study. *Respir. Res.* 2014; 15: 30.
 24. Burrows B., Kettel L.J., Niden A.H., Rabinowitz M., Diener C.F. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 912–918.
 25. Weitzenblum E., Hirth C., Ducolone A. et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981; 36: 752–758.
 26. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
 27. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1791–1797.
 28. Landbo C., Prescott E., Lange P., Vestbo J., Almdal T.P. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1856–1861.
 29. Oga T., Nishimura K., Tsukino M., Sato S., Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 544–549.
 30. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60: 925–931.
 31. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012; 67: 957–963.
 32. Divo M., Cote C., de Torres J.P. et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 155–161.
 33. Engstrom G., Lind P., Hedblad B. et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*. 2002; 106: 2555–2560.
 34. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation*. 2003; 107: 1514–1519.
 35. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 785–802.
 36. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997; 52: 43–47.
 37. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995; 274: 1852–1857.
 38. Almagro P., Calbo E., Ochoa de Echaguen A. et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002; 121: 1441–1448.
 39. Connors A.F., Dawson N.V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 959–967.
 40. Wouters E.F. The burden of COPD in The Netherlands: results from the confronting COPD survey. *Respir. Med.* 2003; 97 (Suppl. C): S51–59.
 41. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 234–241.

42. Kong G.K., Belman M.J., Weingarten S. Reducing length of stay for patients hospitalized with exacerbation of COPD by using a practice guideline. *Chest*. 1997; 111: 89–94.
43. Boushy S.F., Coates E.D., Prognostic value of pulmonary function tests in emphysema: with special reference to arterial blood studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1964; 90: 553–563.
44. Kanner R.E., Renzetti A.D., Stanish W.M. et al. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am. J. Med.* 1983; 74: 249–255.
45. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981; i: 681–686.
46. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group: Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1980; 93: 391–398.
47. McEvoy R.D., Pierce R.J., Hillman D. et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009; 64: 561–566.
48. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D. et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 698–705.
49. Lahzami S., Bridevaux P.O., Soccia P.M. et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 74–80.
50. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest*. 2012; 141: 81–86.
51. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
52. Celli B., Decramer M., Leimer I. et al. Cardiovascular safety of tiotropium in patients with COPD. *Chest*. 2010; 137: 20–30.
53. Neff A.L., Petty T.A. Long-term continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction: mortality in relation to cor pulmonale, hypoxia and hypercapnia. *Ann. Intern. Med.* 1970; 72: 621–626.
54. Elliot M.W. Non-invasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease. In: Simonds A.K., ed. *Non-Invasive Respiratory Support*, 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2007.
55. Leger P., Bedicam J.M., Cornette A. et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long-term follow-up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest*. 1994; 105: 100–105.
56. Strumpf D.A., Millman R.P., Carlisle C.C. et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 1234–1239.
57. Marin J.M., Soriano J.B., Carrizo S.J. et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 325–331.
58. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004; 364: 709–721.
59. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1948–1953.
60. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
61. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1902–1909.
62. Lofdahl C.G., Postma D.S., Pride N.B. et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1115–1119.
63. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
64. Yohannes A.M., Connolly M., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 117–125.
65. Gershon A.S., Wang L., To T. et al. Survival with tiotropium compared to long-acting beta-2-agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *J. COPD*. 2008; 5: 229–234.
66. Lipworth B.J., Short P.M. Explaining differential effects of tiotropium on mortality in COPD. *Thorax*. 2013; 68: 589–590.
67. Jenkins C.R., Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality. *Thorax*. 2013; 68: 5–7.
68. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1491–1501.

Поступила 31.07.15
УДК 616.24-036.12-085.037
Received July 31, 2015
UDC 616.24-036.12-085.037

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Department, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Современные устройства доставки лекарственных веществ в дыхательные пути при лечении хронической обструктивной болезни легких

Н.Т.Ватутин^{1,2}, А.С.Смирнова¹, Г.Г.Тарадин¹

1 – ГО "Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького": 83003, Украина, Донецк, пр. Ильича, 16;

2 – ГУ "Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины": 83000, Украина, Донецк, Ленинский проспект, 47

Резюме

В представленном обзоре литературных данных отражены вопросы истории создания устройств доставки лекарственных веществ в дыхательные пути. Описан широкий ассортимент различных устройств доставки для ингаляционной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В настоящее время различаются дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением (активируемые и неактивируемые вдохом), сухопорошковые устройства доставки (одно- и многодозовые), небулайзеры (струйные, ультразвуковые), а также ингаляторы "мягкого тумана". Сформулированы выводы о том, что при помощи существующего в настоящее время широкого ассортимента различных устройств доставки для ингаляционной терапии пациентов с различной бронхолегочной патологией, прежде всего ХОБЛ, обеспечивается возможность оптимизации терапии путем индивидуального подбора типа ингалятора с учетом возраста, сопутствующей патологии и тяжести состояния.

Ключевые слова: устройства доставки, хроническая обструктивная болезнь легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-477-482

Modern inhalation drug delivery devices for treatment of chronic obstructive pulmonary disease

N.T.Vatutin^{1,2}, A.S.Smirnova¹, G.G.Taradin¹

1 – M.Gor'kiy Donetsk National State Medical University: 16, Il'icha av., Donetsk, 83003, Ukraine;

2 – V.K.Gusak State Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, National Medical Science Academy of Ukraine: 47, Leninskiy av., Donetsk, 83000, Ukraine

Summary

This review includes history of development of devices for drug delivery to the airways. Currently, there is a large diversity of different drug delivery devices for inhalation therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): pressurized metered dosing aerosol inhalers (activated or not activated by breath), dry powder inhalers (single-dose or multiple-dose), jet nebulizers, ultrasound nebulizers and soft-mist inhalers. This wide spectrum of different inhalation drug delivery devices provides an improvement in treatment of various respiratory diseases, primarily COPD, due to individual choice of an inhaler considering the patient's age, comorbidity and severity of the disease.

Key words: inhalation drug delivery devices; chronic obstructive pulmonary disease.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется персистирующим (обычно прогрессирующим) ограничением скорости воздушного потока и ассоциируется с повышенным хроническим воспалительным ответом в дыхательных путях и легких на воздействие вредных частиц или газов [1], при этом заболевание поддается профилактике и лечению. У ряда пациентов наличие частых обострений и сопутствующих заболеваний оказывает существенное влияние на тяжесть заболевания [2].

Эффективность лечения больных ХОБЛ определяется не только выбором молекулярной формулы лекарственного вещества, но и во многом зависит от способа его доставки в зону патологии, умения правильно пользоваться устройством доставки, а также приверженности пациента лечению [3]. В современной пульмонологии используется большое число модификаций устройств доставки, что позволяет обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственного средства в разных отделах респираторного

тракта в зависимости от локализации патологического процесса [4]. Однако информированность практических врачей о применяемых в повседневной клинической практике устройствах доставки чрезвычайно низка.

В настоящее время различаются следующие виды устройств доставки:

- дозированные аэрозольные ингаляторы под давлением (активируемые и неактивируемые вдохом);
- сухопорошковые устройства доставки (одно- и многодозовые);
- небулайзеры (струйные, ультразвуковые);
- ингаляторы "мягкого тумана".

История создания устройств для доставки лекарственных веществ в дыхательные пути насчитывает не один десяток лет. Еще в 1950-х гг. в США появился первый дозированный ингалятор под давлением (*metered-dose inhaler* – рMDI), предназначенный для дозированного применения лечебного аэрозоля

и ставший впоследствии весьма популярным [5]. Несмотря на его широкое применение, у данного устройства доставки имеется ряд определенных недостатков. Один из них обусловлен тем, что активное вещество в pMDI находится вместе с пропеллентами и сурфактантами — агентами, способствующими его аэрации. Эта смесь неоднородна, величина ее частиц колеблется от 0,2 до 12 мкр [6]. При активации устройства движение этих частиц приобретает турбулентный характер, что способствует оседанию действующего вещества на слизистой верхних дыхательных путей. Таким образом, во рту и гортани оседает до 70–80 % препарата. При этом крупные частицы (10–12 мкр) адсорбируют на себя мелкие, что еще больше уменьшает количество препарата, достигающего до бронхов. К тому же крупные частицы оказывают раздражающее действие на слизистую ротоглотки, а фреон, являющийся наполнителем устройства доставки, создает т. н. "эффект холодного фреона", что часто приводит к бронхоспазму. Применение этого устройства также вызывает определенные трудности у пациентов, поскольку во время ингаляции необходима четкая координация включения аппарата с началом вдоха. Так, по некоторым данным [7], у 51 % обследованных пациентов возникали проблемы с такой синхронизацией, у 30 % обнаружены другие ошибки, существенно снижающие терапевтический эффект аппарата. Кроме того, в 1996 г. был подписан Монреальский протокол, согласно которому должно быть прекращено производство и применение устройств, в частности, ингаляторов, наполняемых фреоном, из-за их негативного воздействия на окружающую среду.

В последующие годы на основе pMDI были разработаны новые устройства доставки с принципиально иным механизмом действия, в которых подача лекарственного препарата активируется вдохом пациента (*Breathe Operated Inhaler* — BOI). В случае применения ингаляторов данного типа решается проблема синхронизации вдоха и приведения устройства в действие. Многодозовые аппараты, активируемые вдохом, удобны, компактны, портативны, их отличает быстрота и легкость применения, отсутствие необходимости координации вдоха и активации аппарата, с их помощью обеспечивается высокая степень доставки лекарственного препарата в дыхательные пути даже при малой скорости вдоха (10–25 л / мин) с минимальным его осаждением на слизистой оболочке верхних дыхательных путей. При этом частота некорректного применения этих устройств доставки составляет всего 1,5–2,5 % [8].

Еще в 1970-е годы в клинической практике стали применяться разнообразные сухопорошковые однодозовые ингаляторы, также активируемые вдохом (*dry-powder inhaler* — DPI), основными представителями которых стали *Rotahaler* и *Spinhaler* [9]. Для доставки таких ингаляционных препаратов, как гликопирроний и индакатерол был также разработан ингалятор для вдыхания порошка, заключенного в капсулу — *Breezhaler*, который обладает низким сопротивлением, позволяющим достичь высокого

инспираторного потока [10]. Внутри устройства такого типа располагается капсула, содержащая порошок. Принцип действия однодозового DPI заключается в использовании активного вдоха пациента для создания аэрозоля препарата. В отличие от pMDI, в сухопорошковых ингаляторах вырабатываются равномерные частицы при низком усилии вдоха, благодаря чему они в большей степени концентрируются в легких, чем в ротоглотке. Другой отличительной чертой DPI является отсутствие в нем пропеллента фреона. Однодозовые ингаляторы с успехом зарекомендовали себя в клинической практике, однако главным их недостатком является весьма неудобный процесс помещения капсулы в ингалятор, который с трудом может быть осуществлен пациентом, к примеру, во время приступа удушья, когда требуется незамедлительный прием препарата.

В 1980–90-е годы были созданы сухопорошковые многодозовые ингаляторы, активируемые вдохом — *Diskhaler*, *Turbuhaler*, *Diskus* [11]. Лекарственная форма в *Turbuhaler* содержится в резервуаре и попадает в дозирующую камеру скручивающим движением устройства, расположенном у основания ингалятора. Одним из недостатков *Turbuhaler* является влияние скорости вдыхаемого потока на эффективность доставки препарата [12]. *Diskhaler* имеет специальный диск, содержащий 4 или 8 доз сухого порошка. Они расположены в специальных алюминиевых блистерных резервуарах, которые автоматически прокалываются в самом начале вдоха и рассчитаны на 1–2 дня активного использования [13]. В разработанном позднее новом поколении многодозового ингалятора *Diskus* были учтены недостатки существовавших аппаратов, что позволило значительно повысить удобство и простоту их использования пациентами [14]. Данное устройство содержит уже 60 одноразовых доз, расположенных в пронумерованных алюминиевых блистерах, которые открываются непосредственно перед вдохом пациента.

Таким образом, доступные в настоящее время аппараты семейства DPI представляют собой пассивные устройства, в которых диспергирование лекарственного порошка осуществляется за счет форсированного вдоха пациента. Это ограничивает их применение у пациентов во время приступа бронхиальной астмы, а также у лиц, страдающих ХОБЛ средней и тяжелой степени.

В последние десятилетия ингаляционная терапия вышла на качественно иной уровень, что связано с широким внедрением в практику ингаляторов нового поколения — небулайзерами. Сам термин "небулайзер" впервые был использован для названия инструмента, способного превращать жидкое вещество в аэрозоль для медицинских целей. Еще в 1876 г. W. Seegers создано устройство для лечения больных туберкулезом, принцип действия которого был основан на испарении лекарства при нагревании раствора [15]. С тех пор появилось множество новых моделей небулайзеров, в большинстве которых использовался специальный контейнер для лекарственного вещества. В то же время велись интенсив-

ные работы над созданием систем, способных обеспечить одновременную с лекарственным препаратом подачу больному кислорода и других газов под определенным давлением с возможной регуляцией направления и толщины струи. В 1930 г. появилась принципиально новая конструкция небулайзера, ставшего по-настоящему компактным. Спустя 15 лет был создан электрический небулайзер, а в 1960 г. — ультразвуковой.

В современных небулайзерах используются кислород, сжатый воздух или мощность ультразвука, чтобы преобразовать медицинские растворы и суспензии в мельчайшие аэрозольные частички. В последние десятилетия наибольшей популярностью как у пульмонологов, так и у пациентов пользовались 2 основных типа небулайзеров: струйные и ультразвуковые [16].

В современных ультразвуковых небулайзерах для распыления используются высокочастотные ульт-

развуковые колебания, генерируемые с помощью пьезокристалла. Вибрация от кристалла передается на поверхность раствора, где формируются волны, на перекрестке которых происходит образование аэрозоля. При этом средний размер аэрозольных частиц составляет всего 2–3 мкм, благодаря чему лекарственные аэрозоли достигают мелких бронхов и бронхиол в более высокой концентрации, что заметно усиливает лечебный эффект. В ультразвуковых небулайзерах продукция аэрозоля происходит быстрее, чем в струйных, и практически бесшумно. С их помощью можно распылять большие объемы жидкости (20–30 мл за 20–25 мин), что бывает крайне важно при проведении диагностических исследований, в частности для получения индуцированной мокроты. При этом остаточный объем распыляемого раствора не превышает 0,5 мл, что позволяет минимизировать потери лекарственного вещества. Вместе с тем следует помнить, что существуют и определен-

Таблица
Современные устройства доставки и наиболее часто назначаемые препараты
Table
Modern inhalation drug delivery devices and most common drugs

Тип устройства доставки	Класс лекарственного препарата	Лекарственный препарат (торговое наименование)	Доступная доза препарата
Аэрозольный дозирующий ингалятор	Антихолинергические	Ипратропия бромид (Atrovent®)	20, 40 мкг
	β_2 -Агонисты	Формотерол (Atomos® / Foradil®)	12 мкг
		Сальбутамол (Ventolin®)	100 мкг
		Салметерол (Serevent®)	25 мкг
		Левалбутерол (Xopenex®)	45, 90 мкг
	ГКС	Беклометазон (Beclazone®)	50, 100, 250 мкг
		Будесонид (Pulmicort®)	50 мкг
		Флутиказон (Flixotide®)	50, 125, 250 мкг
	Комбинация длительно действующих β_2 -агонистов и ГКС	Беклометазон / формотерол (Foster®)	100 / 6 мкг
		Флутиказон / салметерол (Seretide®)	50 / 25, 125 / 25, 250 / 25 мкг
Аэрозольные ингаляторы, активируемые вдохом	Комбинация короткодействующих β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов	Сальбутамол / ипратропия бромид (Combivent®)	100 / 18 мкг
	β_2 -Агонисты	Сальбутамол	100 мкг
Небулайзеры	ГКС	Беклометазон	50, 100 мкг
	β_2 -Агонисты	Ингаляционный раствор формотерола фумарата	20 мкг / 2 мл
		Ингаляционный раствор сальбутамола	0,083 %
		Ингаляционный раствор арформотерола тартрата	15 мкг
		Ингаляционный раствор левалбутерола	0,31; 0,63; 1,25 мг / 3 мл
		Метапротенерола сульфат (Alupent®)	0,5; 0,6; 5 %
	Кромоны	Кромогликат натрия	20 мг
	Антибактериальные	Ингаляционный раствор тобрамицина (TOBI®)	300 мг / 5 мл
		Bramitob®	300 мг / 2 мл
		Ингаляционный раствор колистина (Promixin®)	80 мг / 3 мл
		Ингаляционный раствор азтреонам (Cayston®)	75 мг / 2 мл
		Ингаляционная суспензия будесонида (Pulmocort Respules®)	0,25; 0,5; 1 мг
	ГКС	Ингаляционная суспензия флутиказона (Flixotide®)	0,5; 2 мг / 2 мл
	Муколитические	Рекомбинантная человеческая дорназа- α (Pulmozyme®)	2,5 мг / 2,5 мл
	Антихолинергические	Ипратропия бромид (Atrovent®)	500 мкг
Ингаляторы "мягкого тумана"	Антихолинергические	Тиотропия бромид	2,5 мкг
	Комбинация длительно действующих β_2 -агонистов и антихолинергических препаратов	Фенотерол / ипратропия бромид	50 / 20 мкг

Продолжение таблицы

Тип устройства доставки	Класс лекарственного препарата	Лекарственный препарат (торговое наименование)	Доступная доза препарата
Сухопорошковые ингаляторы	ГКС	Будесонид:	200, 100, 200, 400, 200, 400 мкг
		Aerolizer®	
		Maghaler®	
		Novolizer®	
		Clickhaler®	
		Easyhaler®	
		Spiromax®	
		Turbuhaler®	
		Cyclohaler®	
		Беклометазон:	100, 200, 400, 50, 100, 250 мкг
		Diskhaler®	
		Cyclohaler®	
		Easyhaler®	
		Pulvinal®	
		Clickhaler®	
		Флутиказон:	100, 250, 500, 50, 100, 250, 500 мкг
		Diskhaler®	
		Diskus®	
		Мометазон (Twisthaler®)	200, 400 мкг
	β ₂ -Агонисты	Салметерол:	50 мкг
		Diskhaler®	
		Diskus®	
		Формотерол:	12 мкг
		Aerolizer®	
		Clickhaler®	
		Easyhaler®	
		Novolizer®	
		Turbuhaler®	
		Сальбутамол:	200, 114, 100, 200, 100 мкг
		Diskus®	
		Cyclohaler®	
		Clickhaler®	
		Easyhaler®	
		Novolizer®	
	Комбинация длительно действующих β ₂ -агонистов и ГКС	Флутиказон / салметерол (Diskus®)	100 / 50, 250 / 50, 500 / 50 мкг
		Будесонид / формотерол (Turbuhaler®)	100 / 6, 200 / 6, 400 / 12 мкг
	Антихолинергические	Тиотропия бромид (Handihaler®)	18 мкг
	Кромоны	Кромогликат натрия (Spinhaler®)	20 мг

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

ные ограничения в применении ультразвуковых ингаляторов. В частности, они не могут быть использованы для распыления суспензий лекарственных средств и препаратов, имеющих высокую вязкость (антибактериальные, муколитические препараты, диоксидин). Кроме того, при использовании таких аппаратов уменьшается эффективность распыляемых гормонов и антибактериальных препаратов, т. к. ультразвук разрушает крупномолекулярные структуры.

Следует упомянуть и о современном ингаляторе т. н. "мягкого тумана". Такой аппарат в настоящее время доступен только в виде устройства *Respimat® SoftMist™ Inhaler* и предназначен для доставки комбинации фенотерола и ипратропия бромид (50 и 20 мкг соответственно), а также тиотропия бромид (2,5 мкг в 1 дозе) [17, 18]. Данное устройство измельчает лекарственный раствор посредством механической

энергии, создаваемой пружиной. При освобождении пружины раствор продавливается через тончайшие сопла системы. В результате этого процесса и образуется "туман" из мелких капель.

Перечень современных устройств доставки и наиболее часто назначаемых препаратов приведен в таблице.

Заключение

Таким образом, при помощи существующего в настоящее время широкого ассортимента различных устройств доставки для ингаляционной терапии пациентов с различной бронхолегочной патологией, прежде всего ХОБЛ, обеспечивается возможность оптимизации терапии путем индивидуального подбора типа ингалятора с учетом возраста, сопутствующей патологии и тяжести состояния. Так, детям,

людям пожилого возраста и больным с нарушениями психических реакций рекомендуется применять препараты в устройствах, требующих минимального обучения, при использовании которых нет необходимости в синхронизации вдоха и приведения устройства в действие, например ВОИ. При обострениях ХОБЛ, особенно тяжелых, сопровождающихся выраженной бронхообструкцией, когда пациент не может развить большую мощность вдоха, преимущество отдается небулайзерам или ВОИ. Пациентам с патологией кистей рук и нейромышечными расстройствами не стоит назначать препараты в устройствах, требующих множества точных движений пальцами при перезарядке дозы.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Updated 2013. www.goldcopd.com
2. Ватутин Н.Т., Смирнова А.С. Хроническое обструктивное заболевание легких: рекомендации Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease 2013 г. *Архів клінічної та експериментальної медицини*. 2014; 2: 217–223.
3. Crompton G.K., Barnes P.J., Broeders M. et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir. Med.* 2006; 100:1479–1494.
4. Papi A., Haughney J., Virchow J.C. et al. Inhaler devices for asthma: a call for action in aneglected field. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 982–985.
5. Crompton G.K. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15 (6): 326–331.
6. Полянская М.А., Лекан О.Я., Туманов А.Н. и др. Современные доставочные устройства в управлении бронхиальной астмой. *Астма та алергія*. 2002; 1: 27–32.
7. Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63 (Suppl. 119): 101–104.
8. Salvi S., Gogtay J., Aggarwal B. Use of breath-actuated inhalers in patients with asthma and COPD – an advance in inhalational therapy: a systematic review. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2014; 8 (1): 89–99.
9. Bell J.H., Hartley P.S., Cox J.S. Dry powder aerosols. A new powder inhalation device. *J. Pharm. Sci.* 1971; 60 (10): 1559–1564.
10. Molimard M., D'Andrea P. Once-daily glycopyrronium via the Breezhaler® device for the treatment of COPD: pharmacological and clinical profile. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (5): 503–517.
11. Atkins P.J. Dry powder inhalers: an overview. *Respir. Care.* 2005; 50 (10): 1304–1312.
12. Everard M.L., Devadason S.G., Le Souef P.N. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respir. Med.* 1997; 91 (10): 624–628.
13. Pover G.M., Langdon C.G., Jones S.R. et al. Evaluation of a breath operated powder inhaler. *J. Int. Med. Res.* 1988; 16 (3): 201–203.
14. Chrystyn H. The Diskus™: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (6): 1022–1036.
15. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Туманов А.Н. и др. Применение небулайзеров в клинической практике. *Астма та алергія*. 2006; 3–4: 59–70.
16. Gillissen A. Novel drugs for COPD treatment. *MMW Fortschr. Med.* 2014; 156 (14): 68–69, 71.
17. Laube B.L., Janssens H.M., Jongh F.H.C. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1308–1331.
18. Keating G.M. Tiotropium Respimat® Soft Mist™ Inhaler: A review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs*. 2014; 74 (15): 1801–1816.

Поступила 18.06.15
УДК 616.24-036.12-085.032

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. Updated 2013. www.goldcopd.com
2. Vatutin N.T., Smirnova A.S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: guidelines, 2013. *Arkhiv klinichnoi ta eksperimentalnoi meditsini*. 2014; 2: 217–223 (in Russian).
3. Crompton G.K., Barnes P.J., Broeders M. et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir. Med.* 2006; 100:1479–1494.
4. Papi A., Haughney J., Virchow J.C. et al. Inhaler devices for asthma: a call for action in aneglected field. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 982–985.
5. Crompton G.K. A brief history of inhaled asthma therapy over the last fifty years. *Prim. Care Respir. J.* 2006; 15 (6): 326–331.
6. Polyanskaya M.A., Lekan O.Ya., Tumanov A.N. et al. Modern inhalation drug delivery devices for asthma control achievement. *Astma ta alergia*. 2002; 1: 27–32 (in Russian).
7. Crompton G.K. Problems patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63 (Suppl. 119): 101–104.
8. Salvi S., Gogtay J., Aggarwal B. Use of breath-actuated inhalers in patients with asthma and COPD – an advance in inhalational therapy: a systematic review. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2014; 8 (1): 89–99.
9. Bell J.H., Hartley P.S., Cox J.S. Dry powder aerosols. A new powder inhalation device. *J. Pharm. Sci.* 1971; 60 (10): 1559–1564.
10. Molimard M., D'Andrea P. Once-daily glycopyrronium via the Breezhaler® device for the treatment of COPD: pharmacological and clinical profile. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (5): 503–517.
11. Atkins P.J. Dry powder inhalers: an overview. *Respir. Care.* 2005; 50 (10): 1304–1312.
12. Everard M.L., Devadason S.G., Le Souef P.N. Flow early in the inspiratory manoeuvre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler. *Respir. Med.* 1997; 91 (10): 624–628.
13. Pover G.M., Langdon C.G., Jones S.R. et al. Evaluation of a breath operated powder inhaler. *J. Int. Med. Res.* 1988; 16 (3): 201–203.
14. Chrystyn H. The Diskus™: a review of its position among dry powder inhaler devices. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (6): 1022–1036.
15. Feshchenko Yu.I., Yashina L.A., Tumanov A.N. et al. Use of nebulizers in clinical practice. *Astma ta alergia*. 2006; 3–4: 59–70 (in Russian).

16. Gillissen A. Novel drugs for COPD treatment. *MMW Fortschr. Med.* 2014; 156 (14): 68–69, 71.
17. Laube B.L., Janssens H.M., Jongh F.H.C. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1308–1331.
18. Keating G.M. Tiotropium Respimat® Soft Mist™ Inhaler: A review of its use in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2014; 74 (15): 1801–1816.

Received June, 18, 2015
UDC 616.24-036.12-085.032

Информация об авторах

Ватутин Николай Тихонович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГО "Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького", и. о. зав. отделом неотложной и восстановительной кардиохирургии ГУ "Институт неотложной и восстановительной

хирургии им. В.К.Гусака НАМН Украины"; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru

Смирнова Анна Сергеевна – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГО "Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького"; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru

Тарадин Геннадий Геннадиевич – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГО "Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького"; тел.: (38062) 385-05-17; e-mail: taradin@inbox.ru

Authors information

Vatutin Nikolay Tikhonovich, MD, Professor, Head of Department of Internal Diseases N1, M.Gor'kiy Donetsk National State Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: kafedra_vatutin@mail.ru

Smirnova Anna Sergeevna, PhD, Assistant Lecturer at Department of Internal Diseases N1, M.Gor'kiy Donetsk National State Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: a.smyrnova@mail.ru

Taradin Gennadiy Gennadievich, PhD, Associate Professor at Department of Internal Diseases N1, M.Gor'kiy Donetsk National State Medical University; tel.: (38062) 385-05-17; e-mail: taradin@inbox.ru

Взгляд на пневмонию с позиции коммуникационных систем

Р.Ф.Зибиров^{1,2}, Д.В.Козлов^{1,2}

1 – ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России; 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;

2 – ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии": 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27

Резюме

Данный обзор литературы посвящен функциональным особенностям взаимодействия между компонентами паренхимы, стромы, гематогенными клеточными популяциями в легочной альвеоле при развитии острого воспаления. Показано взаимное влияние клеток через цитокины, факторы роста и роль этого влияния на патогенез пневмонии. Обсуждается необходимость комплексного изучения патогенеза пневмонии с акцентом на всех структурных компонентах очага воспаления, в связи с чем используется понятие о коммуникационных системах. В работе описаны элементы паренхимы (пневмоциты 1-го и 2-го порядка, щеточные клетки) и стромы (основное межклеточное вещество, волокна и клеточные популяции, альвеолярные капилляры легких, вегетативные нервные терминалы). Обращается внимание на недостаточно изученные аспекты патогенеза пневмоний – механизмы миграции нейтрофильных лейкоцитов в легочную альвеолу и роль компонентов коммуникационных систем в этом процессе. Предлагается использовать понятие о коммуникационных системах применительно к легочной ткани при исследовании пневмонии.

Ключевые слова: капилляры, коммуникационные системы, нервные терминалы паренхимы, пневмония, строма.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-483-491

Pneumonia from the point of view of organ interaction

R.F.Zibirov^{1,2}, D.V.Kozlov^{1,2}

1 – Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia;

2 – State Regional Smolensk Institute of Pathology; 27, Gagarina av., Smolensk, 214018, Russia

Summary

Functional interaction between parenchyma components, stroma, and hematopoietic cell populations of the alveoli under acute inflammation have been described in this review. Cells interact via cytokines and growth factors; a role of this interaction for the pathogenesis of pneumonia is also discussed. We suppose a need of comprehensive research of pneumonia pathogenesis in terms of all structural components of inflammation focus. Thereafter we introduced a concept of interaction systems. Parenchymal elements, such as type I and type II pneumocytes, brush cells, and stromal elements, such as interstitial tissue, fibers, cell populations, alveolar capillaries, and autonomic nerve terminals, are described in the article. Certain aspects of pneumonia pathogenesis are poorly understood including mechanisms of neutrophil migration to the alveoli and a role of interaction systems in this process. We offer to apply the term of interaction systems relating to the lung tissue when investigating pneumonia.

Key words: capillaries, interaction systems, nervous terminals, parenchyma, pneumonia, stroma.

Имеющиеся представления о патоморфологии пневмонии удобно излагаются с учетом представлений об одном из компонентов легочного ацинуса – легочной альвеоле, в связи с тем, что, по данным исследователей, одним из основных мест миграции нейтрофильных лейкоцитов в очаг пневмонии являются капилляры легких [1], большая часть которых сосредоточена в межальвеолярных перегородках. В легочных альвеолах можно видеть наличие паренхиматозного (пневмоциты 1-го (Пц I) и 2-го (Пц II) порядка) и стромального (фибробласты, базальная мембрана, соединительная ткань межальвеолярных перегородок) компонентов. Все компоненты функционально тесно взаимосвязаны, что дало основание в некоторых случаях применить понятие об эпителиально-мезенхимальной трофической единице и единой структуре внутри легочной альвеолы [2]. При описании патологических процессов с позиции взаимодействия составляющих их компонентов иногда используется понятие "коммуникационные системы", дополняющее компоненты паренхимы и стромы сосудами микроциркуляторного русла и нервными

терминалями. Компоненты коммуникационных систем находятся в гистофизиологических взаимоотношениях и обеспечивают структурные основы гомеостаза. Смена клеточных популяций вокруг сосудов микроциркуляторного русла в норме и при патологических процессах происходит наиболее активно, а коммуникационные системы – динамичная совокупность элементов, которым уделяется при этом равнозначная роль. Изучение особенностей патогенеза и морфогенеза заболеваний с позиции коммуникационных систем предполагает соответствующее исследование микроциркуляторного русла и его микроокружения в виде компонентов паренхимы и стромы, являющимися единой системой, изменения которой влияют на проявления патологического процесса [3]. При этом упоминаний о коммуникационных системах в них применительно к легочной альвеоле в доступной литературе отсутствуют.

Альвеолярный эпителий представлен Пц I, Пц II и щеточными клетками [4, 5]; ≈ 95 % поверхности альвеол покрыто Пц I, входящих в состав аэрогематического барьера. На поверхности Пц I, обращен-

ной к просвету альвеол, имеются короткие цитоплазматические выросты, увеличивающие площадь соприкосновения воздуха с поверхностью клеток. В Пц I выделяются 2 части: центральная и периферическая. В последней находятся кавеолы, содержащие рецепторы факторов роста, ионов кальция, находящиеся в пузырьках, сигнальные молекулы (белок G) [6]. Пц I принимают участие в цитопротекции, ионном обмене, транспорте жидкости при помощи аквапорина-5. Показаны прокоагулянтные и провоспалительные свойства, участие в метаболизме сурфактанта [7]. Участие Пц I в выработке коннексинов-43, -46, регулирующих проницаемость эндотелиоцитов, обеспечивающих межклеточные взаимодействия и передачу импульсов при пневмонии [6] можно квалифицировать как существенный аспект в функционировании паренхиматозного компонента альвеолы при воспалении. Пц I более чувствительны к повреждению, чем Пц II [7], а источником обновления Пц I при их регенерации являются Пц II, причем уменьшение количества Пц I является стимулом к пролиферации Пц II [8]. Пц I экспрессируют межклеточные молекулы адгезии-1 [9], при помощи которых повышается фагоцитарная активность и подвижность альвеолярных макрофагов [10], активируются межклеточные взаимодействия между ними и пневмоцитами [11], увеличивается антимикробная активность нейтрофилов и их миграция к очагу воспаления [12]. При этом накапливаются и сохраняются клетки воспалительного инфильтрата в просвете легочных альвеол. Для иммуногистохимического (ИГХ) выявления Пц I используются цитокератины AE1 / AE3 и EMA, либо более специфические маркеры — антитела VIIIB2 и SF-1 / RTI40, связывающиеся с апикальной поверхностью Пц I и не взаимодействующие с эндотелием и Пц II [7].

Диаметр Пц II составляет ≈ 12 мкм и, хотя численно их больше, чем Пц I, они покрывают ≈ 5 % всей поверхности альвеол, и количество их составляет ≈ 17 % числа клеток межальвеолярной перегородки. Особый признак Пц II — наличие осмиофильных пластинчатых телец, состоящих из фосфолипидов, гликозаминогликанов, участвующих в формировании сурфактанта и придающих "пенистость" цитоплазме при светооптическом их изучении. Поверхность Пц II, активно секретирующих сурфактант, неровная, с выбуханиями или углублениями. На базальной поверхности Пц II имеются выступы клеточной мембраны Пц II, которые проходят базальную мембрану клеток и являются структурной основой для формирования прямых контактов с фибробластами и межклеточным веществом [13]. Пц II принимают участие в балансе альвеолярной жидкости за счет Na^+ / K^+ -аденозинтрифосфатазы и аквапорина. Антиоксидантная функция Пц II обеспечивается секрецией глутатиона [8]. Пц II взаимодействуют с клетками иммунной системы: дендритными клетками [14], альвеолярными макрофагами [15] и активируют их на продукцию цитокинов. Благодаря этому Пц II являются неотъемлемой

частью врожденной иммунной системы легких [14]. После взаимодействия микроорганизмов с *toll*-подобными рецепторами на Пц II, происходит выделение провоспалительных цитокинов Пц II (интерлейкины (IL)-8, -6, -1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), привлекающих иммунные клетки к очагу воспаления [16]. Выделение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Пц II может способствовать более длительному нахождению клеток воспалительного инфильтрата в просвете легочной альвеолы за счет ингибирования апоптоза лейкоцитов [17]. Пц II функциональны в презентации антигенов благодаря способности экспрессировать антигены главного комплекса гистосовместимости. Это позволяет им взаимодействовать с Т-лимфоцитами и делает их мишенями для цитотоксических Т-клеток, антигенпрезентирующими клетками для Т-хелперов [18]. Компонентами сурфактанта, синтезируемыми Пц II (сурфактантные белки A, D, фосфолипиды), активируются функциональная активность альвеолярных макрофагов, удаление клеток воспалительного экссудата в состоянии апоптоза [19], подавляется функциональная активность лимфоцитов [20]. Показано, что фибробласты оказывают влияние на дифференцировку Пц II и этот эффект осуществляется через факторы роста кератиноцитов и фибробластов: в культуре клеток фибробласты и Пц II последние характеризовались увеличением синтеза сурфактантных белков A, B, C и D [21]. В свою очередь, распад сурфактанта осуществляется в альвеолярных макрофагах [22]. Пц II выявляются при ИГХ-исследовании с помощью цитокератинов AE1 / AE3 и EMA [8].

Альвеолоциты 3-го типа (щеточные клетки) имеют призматическую форму и характеризуются наличием до 140 микроворсинок на апикальной поверхности ≈ 1 мкм длиной и 150–180 нм шириной [23, 24]. Микроворсинки содержат виллин и фимбрин, выявление которых используется для дифференциальной диагностики щеточных клеток от Пц II и Пц I. В промежуточных филаментах щеточных клеток обнаружен цитокератин-18, указывающий на плоскоклеточное их происхождение [24]. Щеточные клетки могут располагаться на базальной мембране одиночно, парами или формируют группы, связываясь между собой плотными контактами [23]. Число альвеолярных щеточных клеток составляет 5–10 % эпителия легочных альвеол. Базальная поверхность щеточных клеток входит в синаптический контакт с чувствительными нервами, проникающими через базальную пластинку (эпителиодендритный синапс), что позволяет рассматривать их как хеморецепторные клетки и рецепторы для определения качественного состава поступающего в легочные альвеолы воздуха [25]. О ряде функций щеточных клеток, например, абсорбционной, путем увеличения площади поверхности клеток за счет микроворсинок, участия клеток в иммунном надзоре, — можно только догадываться [24].

Легочные альвеолы сообщаются между собой при помощи пор Кона — отверстий диаметром 2–10 мкм,

позволяющих осуществлять межальвеолярный газообмен, а также обмен сурфактанта в пределах легочного ацинуса [4].

Степень вовлечения сосудистого компонента коммуникационных систем в воспалительный ответ зависит от этиологии воспаления, ключевая роль здесь отводится эндотелиоцитам. Выделяются 2 формы морфологической организации эндотелия капилляров в легочных альвеолах: 1-я характеризуется тонкой базальной мембраной, и эта часть является наиболее подходящей для газообмена; 2-я — утолщенной базальной мембраной, где происходит водный и электролитный обмен [26]. Связь цитоскелета эндотелия с межклеточным веществом осуществляется через фокальные контакты, состоящие из белков — винкулина, талина, паксиллина, α -актинина. Это взаимодействие принимает участие в поддержании формы эндотелия и поэтому участвует в сохранении его барьерной функции [27]. Оксид азота, секретируемый эндотелием, является одним из главных медиаторов врожденного иммунитета благодаря вовлечению в бактерицидную активность альвеолярных макрофагов и миграции нейтрофилов [28]. Низкие концентрации оксида азота предотвращают воспалительный ответ за счет блокирования адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке при пневмонии [29]. Но активированный с помощью находящихся на нем *toll*-подобных рецепторов эндотелиоцит выделяет провоспалительные медиаторы, привлекающие нейтрофилы в очаг пневмонии [30], экспрессирует Р-селектин, участвующий в роллинге и адгезии лейкоцитов. В процессе непосредственного выхода лейкоцитов в ткани определенное значение приобретает *Kit*-лиганд, экспрессируемый эндотелиоцитами и активирующий тучные клетки, что сопровождается повышением проницаемости сосудов при пневмонии [1]. Эндотелий выделяет белок кавеолин-1, необходимый для формирования кавеол и транспорта белков через капилляры легких, принимает участие в воспалительном ответе: в ответ на стимуляцию повреждением или инфекционными агентами производит цитокины (IL-1, -6, -8), позволяющие лейкоцитам покидать ток крови [29]. Несмотря на многочисленные межклеточные взаимодействия эндотелиоцитов при пневмонии, подчеркивается, что знания о механизмах, регулирующих миграцию лейкоцитов через эндотелиоциты, в настоящее время недостаточны [31]. Эндотелий выявляется при помощи ИГХ-маркера CD34 [29].

Базальная мембрана как одна из структур стромального компонента принимает участие в фильтрации, сохранении целостности эндотелия, эпителия клеточной пролиферации, дифференцировке, миграции клеток. В ее состав входят различные белки, обеспечивающие гетерогенность базальных мембран в разных тканях [32]. Базальные мембраны эндотелиоцитов и эпителия имеют поры, через которые осуществляются клеточные контакты, обеспечивающие межклеточные взаимодействия фибробластов межальвеолярных перегородок с Пц II и Пц I, перицитами и эндотелиоцитами. Данные межклеточные

контакты играют ключевую роль при миграции лейкоцитов в строму при воспалении, обеспечивая минимальное ее повреждение [33]. Показано, что составные компоненты базальных мембран являются хемоаттрактантами для полиморфноядерных лейкоцитов, альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток при воспалении, регулируют пролиферацию эндотелиоцитов, пневмоцитов [1]. При взаимодействии альвеолярных макрофагов с фибронектином базальной мембраны активируются их фагоцитарная способность и более интенсивный захват клеток в состоянии апоптоза, образующихся в очаге пневмонии [1]. В то же время после выхода нейтрофилов в ткани при пневмонии базальная мембрана препятствует обратному их поступлению в сосуды микроциркуляторного русла [1].

В местах разделения общей базальной мембраны эндотелия и пневмоцитов на собственные базальные мембраны встречаются перициты. Цитоплазматические отростки перицита охватывают стенки альвеолярных капилляров. Отростки перицитов и эндотелия проходят через базальную мембрану и контактируют с друг с другом [34]. Перициты окружены собственной базальной мембраной и участвуют в регуляции проницаемости сосудов [31], изменение которой определяется на протяжении воспалительного процесса. В цитоплазме перицитов присутствуют α -гладкомышечный актин, миозин, тропомиозин, обеспечивающие их сокращение, за счет чего регулируется состояние просвета сосудов. Перициты оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию эндотелия [35]. В свою очередь, выделение эндотелина-1 эндотелием приводит к вазоконстрикции за счет сокращения перицитов [36]. Для дифференцировки перицитов используют α -гладкомышечный актин [31].

Гликозаминогликаны стромы способны притягивать воду, обеспечивая сохранение объема базальной мембраны, участвуют в процессах воспаления и заживления в легких, обеспечивают изменение сосудистой проницаемости, играющей важную роль на протяжении воспаления [37]. Гиалуронан стромы легочных альвеол вовлечен в процессы индукции функциональной активности альвеолярных макрофагов [38], например в экспрессию медиаторов — макрофагальных воспалительных белков 1α и 1β [39], участвует в адгезии лейкоцитов к эндотелиоцитам при их миграции в очаг воспаления [40]. В свою очередь, синтез гиалуронана контролируется провоспалительными цитокинами и факторами роста, синтезируемыми клетками паренхимы [6, 16] и стромы [41] легочной альвеолы.

Взаимодействие клеток паренхимы и стромы может осуществляться через специальные белки, образующиеся при повреждении компонентов стромы: например, протеолиз коллагена матриксными металлопротеиназами, выделяющимися клетками стромы при пневмонии приводит к формированию пептидов (эндостатин, аррестин, тумстатин), вызывающих апоптоз эндотелиоцитов [42], замедление регенерации Пц II [43].

Фибробласты могут находиться в активном и неактивном состоянии. Активация фибробластов возможна через различные механизмы: стимуляция по аутокринному и паракринному механизму (трансформирующим фактором роста- α , IL-1 β); сигнальное взаимодействие с белками межклеточного вещества (фибронектин). Активированные фибробласты синтезируют коллаген, эластин, ламинин, тенасцин [2]. Фибробласты экспрессируют медиаторы воспаления и факторы роста (трансформирующий фактор роста- β , IL-4, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, IL-1 β , -6), способные оказать как провоспалительный, так и противовоспалительный эффект. В свою очередь, фибробласты находятся под влиянием данных факторов, а также факторов соседних клеток и стромы. Так, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), секретируемый при пневмонии альвеолярным макрофагом, способствует пролиферации фибробластов [44]. Показано, что миграция нейтрофилов в очаг пневмонии осуществляется вдоль плазматической мембраны фибробластов, в течение которой между клеточными популяциями происходят взаимодействия и обмен информацией [45]. Клетки стромы способны влиять на тип и продолжительность лейкоцитарной инфильтрации в очаге воспаления через синтез хемокинов, которые способствуют развитию апоптоза в клетках инфильтрата [1]. Поэтому лейкоциты экссудата при пневмонии следует рассматривать не изолированно, а в сочетании со стромальным микроокружением, которое обеспечивает их сигналами, влияющими на выживание, дифференцировку и сохранение в очаге [1], в связи с чем межклеточным взаимодействиям между фибробластами, пневмоцитами и межклеточным веществом при регуляции воспаления исследователями уделяется особое внимание [2]. Взаимодействия между клетками в строме осуществляются и при процессах репарации. Так, моноцитами продуцируются провоспалительные цитокины, вызывающие продукцию простагландина E2 фибробластами. Эффект простагландина E2 заключается в уменьшении продукции цитокинов моноцитами и аутокринное ингибирование пролиферации фибробластов, в связи с чем обеспечивается регулирование как репаративного, так и воспалительного процессов [46]. Несмотря на многочисленные взаимодействия между компонентами паренхимы и стромы, регуляторные механизмы, вовлеченные в регенерацию паренхимы легких после пневмонии, не всегда понятны, хотя акцент делается на том, что факторы роста, выделяемые пневмоцитами и фибробластами из поврежденного легкого, являются регуляторами регенерации в легочной альвеоле [47]. ИГХ-маркером для выявления фибробластов является виментин.

Клеточные популяции гематогенных элементов, поступившие в строму, также принимают участие в развитии и течении пневмонии, но активация гематогенных элементов осуществляется под воздействием факторов, выделяемых клетками паренхимы и компонентами стромы [48]. Активирован-

ные альвеолярные макрофаги выполняют основную роль в межклеточной кооперации на протяжении воспалительного процесса. Резидентные альвеолярные макрофаги играют ключевую роль в инициации воспаления: активация микроорганизмами *toll*-подобных рецепторов альвеолярных макрофагов сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, -1) [1, 49], которые ответственны за активацию и гибель эндотелиоцитов, повышение их проницаемости [31], гибель Пц II, [50], активацию Т- и В-лимфоцитов [28]. В то же время имеются данные о подавлении Т-клеточного ответа на антигены под влиянием альвеолярных макрофагов [51]. Одновременно с продукцией провоспалительных цитокинов альвеолярные макрофаги способны к синтезу противовоспалительных цитокинов, стимулирующих Т-хелперный иммунный ответ [52] и снижающих продукцию провоспалительных цитокинов [28]. Соблюдение баланса между про- и противовоспалительной активностью альвеолярных макрофагов, вероятно, является одним из главных условий ограничения воспаления при пневмонии [28]. В свою очередь, данный баланс регулируется цитокинами, синтезируемыми клетками паренхимы и стромы [1]. Клетки, входящие в состав инфильтрата, по мере развития воспаления подвергаются апоптозу и удаляются альвеолярными макрофагами после взаимодействия с ними. Удаление погибших клеток способствует завершению воспаления [1, 53]. Процесс узнавания и удаления погибших клеток возможен благодаря взаимодействию альвеолярных макрофагов со специальными молекулами, экспрессируемыми поврежденными клетками [54]. После захвата погибших клеток фенотип альвеолярного макрофага меняется: подавляется выделение макрофагальных провоспалительных медиаторов и активируется выделение противовоспалительных медиаторов, за счет чего активируются процессы репарации [1]. Недостаточное удаление клеток в состоянии апоптоза альвеолярными макрофагами может привести к их некрозу, и еще большему повреждению тканей [1]. Выявить альвеолярные макрофаги позволяет ИГХ-исследование на CD68.

Нейтрофильные лейкоциты — первые клетки неадаптивного иммунитета против патогенных микроорганизмов, мигрирующие и накапливающиеся в очаг пневмонии в течение нескольких минут. Стимулы для привлечения нейтрофилов в очаг мультифакториальные. Наиболее важные из них — система комплемента, факторы хемотаксиса (TNF- α , IL-1 β), выделяемые клетками паренхимы и стромы (альвеолярные макрофаги и пневмоциты, эндотелиоциты, лимфоциты) [1]. В свою очередь, нейтрофилы экспрессируют молекулы адгезии, необходимые для взаимодействия и миграции через эндотелиоциты [1, 27]. Специфические гранулы нейтрофильных лейкоцитов содержат матриксные металлопротеиназы, необходимые для миграции из сосудов [1, 31], сопровождающейся повреждением базальной мембраны и эндотелиоцитов [1]. Однако несмотря на центральную роль нейтрофилов при остром воспа-

лении в легочной ткани, местные факторы, регулирующие миграцию нейтрофилов из сосудов, полностью не изучены [55]. В очаге воспаления нейтрофилы выделяют медиаторы (лейкотриен-В₄, фактор активации тромбоцитов), и хемокины (IL-8) необходимые для миграции альвеолярных макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов, моноцитов, которые поддерживают воспалительную реакцию и способствуют дополнительному привлечению клеток из сосудов в очаг пневмонии [1]. Кроме того, нейтрофилы участвуют в удалении погибших клеточных популяций клеток паренхимы [56]. Наряду с продукцией провоспалительных цитокинов нейтрофилы способны выделять и противовоспалительные продукты — липоксины, останавливающие приток нейтрофильных лейкоцитов за счет ослабления хемотаксиса [57], ингибирующие их адгезию и миграцию через эндотелиоциты [58], активирующие захват нейтрофилов в состоянии апоптоза альвеолярными макрофагами, привлекающие дополнительные моноциты для удаления погибших клеток и разрушенных тканей. Каким образом происходит включение противовоспалительной фазы, и как она регулируется, остается загадкой [57]. Межклеточные взаимодействия нейтрофилов с эпителием осуществляется через факторы (например, дефензины), способствующие пролиферации эпителия [59].

Эозинофильные лейкоциты оказывают провоспалительный эффект, секретируя хемокины (эотаксин, макрофагальный воспалительный белок-1 α), которые участвуют в привлечении лейкоцитов в очаг воспаления. Кроме того, клетки способны синтезировать противовоспалительные вещества [1], участвуют в ремоделировании тканей — процессе, включающем гиперплазию эпителия, ангиогенез и фиброз (через активацию фибробластов и дифференцировку их в миофибробласты) [1].

Лимфоциты — еще один клеточный компонент воспаления, который появляется в легочной альвеоле спустя 5–7 дней от начала процесса. Их функция — организация специфического иммунного ответа на антиген. Лимфоциты при пневмонии могут оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие [60]. Так, Т-лимфоциты, NK-клетки экспрессируют IL-10 — противовоспалительный цитокин, который взаимодействует с нейтрофилами и активирует секрецию ими макрофагального воспалительного белка-1 α , макрофагального воспалительного белка-1 β , IL-8. Лимфоциты также подавляют выделение гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора из моноцитов [61], что имеет ключевое значение в уменьшении поступления нейтрофилов в очаг пневмонии, хотя IL-8, выделяющийся из Т-лимфоцитов в ответ на действие бактерий, является хемокином для нейтрофильных лейкоцитов [62]. Лимфоциты при пневмонии взаимодействуют с компонентами паренхимы и стромы. Экспрессия Fas-лиганда Т-лимфоцитом, связывающегося с рецепторами на клетках (Пц I, Пц II и фибробласт), способствует апоптозу данных клеточных популяций [63]. Кроме того, при пневмо-

нии в результате межклеточного взаимодействия между лимфоцитами и клетками паренхимы вырабатываются хемокины [1], которые, в свою очередь, привлекают нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты в очаг пневмонии, способствуя развитию экссудативных реакций. Лимфокины обладают хемотаксисом для фибробластов [64], а при повышенной их выработке нарушается пролиферация и функциональной активности фибробластов. В результате этих межклеточных взаимодействий течение процессов повреждения и склероза тканей могут приобрести длительный характер.

В ранней фазе воспаления реакции сосудов микроциркуляторного русла главная регуляторная роль отводится тучным клеткам, т. к. медиаторы тучных клеток (гистамин, лейкотриен D₄, простагландин D₂) являются причиной повышения проницаемости сосудов за счет открытия плотных контактов между эндотелиоцитами [1]. Между эпителием и тучными клетками при пневмонии также существуют межклеточные взаимодействия: цитокины, выделяемые поврежденным эпителием, активируют тучные клетки [1].

В межальвеолярных перегородках отмечается наличие преимущественно холинергических нервных терминалей [65], участвующих в иннервации альвеолярных капилляров. Показано, что окончания блуждающего нерва принимают участие в обеспечении нервной трофикой альвеолярного эпителия и экспрессируют различные рецепторы, чувствительные к механическим, химическим и биологическим стимулам и способны передавать импульсы по чувствительным волокнам в ткань головного мозга к ядру солитарного тракта. Легочный эпителий экспрессирует рецепторы провоспалительных цитокинов (например, рецептор TNF- α), которые могут являться компонентом чувствительной дуги легочного воспалительного рефлекса с участием блуждающего нерва. Показано, что бактерии и их продукты могут активировать чувствительные нервные окончания, что подтверждает роль нервной системы при взаимодействии с микроорганизмами. Окончания блуждающего нерва секретируют ацетилхолин, который через определенные механизмы может участвовать в снижении секреции провоспалительных цитокинов, таким образом уменьшая распространение воспалительного процесса в легких [66].

Заключение

Таким образом, между пневмоцитами и клетками стромы в легочной альвеоле существуют многообразные взаимодействия, совершаемые на уровне цитокинов, факторов роста и клеточных рецепторов к ним. Их наличие легло в основу формирования понятия об эпителиально-мезенхимальной трофической единице и единой структуре в легочной альвеоле. При изучении патогенеза пневмонии применительно к легочной альвеоле предлагается использовать понятие коммуникационных систем, дополняя данные исследований вегетативными

нервными терминалями, альвеолярными капиллярами и гематогенными клеточными популяциями, которые помогут дополнить картину очага воспаления при пневмонии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Литература

- Serhan C.N., Ward P.A., Gilroy D.W. Fundamentals of inflammation. Cambridge: *Cambridge University Press*; 2010.
- Knight D. Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol. Cell. Biol.* 2001; 79 (2): 160–164.
- Доросевич А.Е., Абросимов С.Ю., Бехтерева И.А., Судилова В.В. Сравнительный анализ корреляционных взаимосвязей вегетативного нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем при предраке и раке молочной железы и шейки матки. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 8: 10–16.
- Романова Л.К. Респираторный отдел легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: *Медицина*; 2000: 113–153.
- Серебряков И. С. Клеточный состав и секреторная активность легочного эпителия в норме и при изменении функционального состояния вегетативной нервной системы: *Дисс. ... канд. биол. наук*. М.; 1984.
- Mason R.J., Broadbudd C.V., Martin T.R. et al. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. Philadelphia: *Saunders*; 2010.
- Borok Z., Crandall E.D. Type I cells. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 133–138.
- Mason R.J. Type II Cells. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 138–142.
- Montuschi P. New perspectives in monitoring lung inflammation: analysis of exhaled breath condensate. London, New York, Washington: *CRC Press*; 2005.
- Paine R., Morris S.B., Jin H. et al. ICAM-1 facilitates alveolar macrophage phagocytic activity through effects on migration over the AEC surface. *Am. J. Physiol.* 2002; 283 (1): 227–229.
- Lee J.H., Del Sorbo L., Uhlig S. et al. Intercellular adhesion molecule-1 mediates cellular cross-talk between parenchymal and immune cells after lipopolysaccharide neutralization. *J. Immunol.* 2004; 172 (1): 608–616.
- Mahabeleshwar G.H., Feng W., Reddy K. et al. Mechanisms of integrin vascular endothelial growth factor receptor cross-activation in angiogenesis. *Circ. Res.* 2007; 101 (6): 570–580.
- Adamson I.Y., Hedgecock C., Bowden D.H. Epithelial cell-fibroblast interactions in lung injury and repair. *Am. J. Pathol.* 1990; 137 (2): 385–392.
- Thorley A.J., Goldstraw P., Young A. et al. Primary human alveolar type II epithelial cell CCL20 (macrophage inflammatory protein-3 α)-induced dendritic cell migration. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2005; 32 (4): 262–267.
- Sato K., Tomioka H., Shimizu T. et al. Type II alveolar cells play roles in macrophage-mediated host innate resistance to pulmonary mycobacterial infections by producing proinflammatory cytokines. *J. Infect. Dis.* 2002; 185 (8): 1139–1147.
- Proud D. The pulmonary epithelium in health and disease. Chichester: *John Wiley & Sons Ltd*; 2008.
- Hu M., Lin X., Du Q. et al. Regulation of polymorphonuclear leukocyte apoptosis: role of lung endothelium-epithelium bilayer transmigration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 288: 266–274.
- Debbabi H., Ghosh S., Kamath A.B. et al. Primary type II alveolar epithelial cells present microbial antigens to antigen-specific CD4⁺ T cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 289 (2): 274–279.
- Schagat T.L., Wofford J.A., Wright J.R. Surfactant protein A enhances alveolar macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils. *J. Immunol.* 2001; 166 (4): 2727–2733.
- Crapo J.D., Harmsen A.G., Sherman M.P. et al. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (5): 1983–1986.
- Shannon J.M., Pan T., Nielsen L.D. et al. Lung fibroblasts improve differentiation of rat type II cells in primary culture. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24, (3): 235–244.
- Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir. Res.* 2001; 2 (1): 33–46.
- Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. М.: *Медицина*; 1987.
- Reid L., Meyrick B., Antony V.B. et al. The mysterious pulmonary brush cell. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 136–139.
- Ross M.H., Kaye I.G., Pawlina W. Histology. A text and atlas. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*; 2002.
- Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких. *Пульмонология*, 2005; 4: 9–18.
- Voelkel N.F., Rounds S. The pulmonary endothelium: function in health and disease. Hoboken: *Wiley-Blackwell*; 2009.
- Delclaux C., Azoulay E. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur. Respir. J.* 2003; 42:10–14.
- Hislop A., Wojciak-Stothard B. Endothelial cells and endothelium. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 69–74.
- Andonegui G., Bonder C.S., Green F. et al. Endothelium-derived toll-like receptor-4 is the key molecule in LPS-induced neutrophil sequestration into lungs. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (7): 1011–1020.
- Shepro D. Microvascular research: biology and pathology. New York: *Elsevier Academic Press*; 2005.
- Lebleu V.S., Macdonald B., Kalluri R. Structure and function of basement membranes. *Exp. Biol. Med.* 2007; 232 (9): 1121–1129.
- Sirianni F.E., Chu F.S.F., Walker D.C. Human alveolar wall fibroblasts directly link epithelial type 2 cells to capillary endothelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12):1532–1537.
- Armulik A., Abramsson A., Betsholtz C. Endothelial / Pericyte Interactions. *Circ. Res.* 2005; 97 (6): 512–523.
- Hirschi K.K., D'Amore P.A. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32 (4): 687–698.
- Rucker H.K., Wynder H.J., Thomas W.E. Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain. Res. Bull.* 2000; 51 (5): 363–369.
- Frevert C.W., Wight T.N. Matrix proteoglycans. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 184–188.
- Savani R.C., Hou G., Liu P. et al. A role for hyaluronan in macrophage accumulation and collagen deposition after bleomycin-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 23 (4): 475–484.

39. McKee C.M., Penno M.B., Cowman M. et al. Hyaluronan fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages: the role of HA size and CD44. *J. Clin. Invest.* 1996; 98 (10): 2403–2413.
40. Mohamadzadeh M., De Grendele H., Arizpe H. et al. Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(1): 97–108.
41. Tufvesson E., Westergren-Thorsson G. Alteration of proteoglycan synthesis in human lung fibroblasts induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Cell. Biochem.* 2000; 77 (2): 298–309.
42. Kim S., Bakre M., Yin H. et al. Inhibition of endothelial cell survival and angiogenesis by protein kinase A. *J. Clin. Invest.* 2002; 110 (7): 933–941.
43. Coraux C., Roux J., Jolly T. et al. Epithelial cell-extracellular matrix interactions and stem cells in airway epithelial regeneration. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5 (6): 689–694.
44. Davis G.S., Poynter M.E. Pulmonary macrophages. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: Elsevier Ltd; 2006: 563–572.
45. Behzad A.R., Chu F., Walker D.C. Fibroblasts are in a position to provide directional information to migrating neutrophils during pneumonia in rabbit lungs. *Microvasc. Res.* 1996; 51 (3): 303–316.
46. Vancheri C., Sortino M.A., Tomaselli V. et al. Different expression of TNF α receptors and prostaglandin E2 production in normal and fibrotic lung fibroblasts potential implications for the evolution of the inflammatory process. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 22 (5): 628–634.
47. Crosby L.M., Waters C.M. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (6): 715–731.
48. Jones M.R., Simms B.T., Lupa M.M. et al. Lung NF κ B activation and neutrophil recruitment require IL-1 and TNF receptor signaling during pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.* 2005; 175 (11): 7530–7535.
49. Лепеха Л.Н. Макрофаги легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина; 2000: 234–253.
50. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (3): 765–788.
51. Blumenthal D.E., Campbell P., Hwang R.L. et al. Human alveolar macrophages induce functional inactivation in antigen-specific CD4 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (2): 258–264.
52. Zhang P., Summer W.R., Bagby G.J. et al. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol. Rev.* 2000; 173 (1): 39–51.
53. Xu W., Roos A., Daha M.R. et al. Dendritic cell and macrophage subsets in the handling of dying cells. *Immunobiology.* 2006; 211 (6–8): 567–575.
54. Fadok V.A., Bratton D.L., Henson P.M. Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *J. Clin. Invest.* 2001; 108 (7): 957–962.
55. Janardhan K.S., Sandhu S.K., Singh B. Neutrophil depletion inhibits early and late monocyte / macrophage increase in lung inflammation. *Front. Biosci.* 2006; 11: 1569–1576.
56. Hyde D.M., Miller L.A., McDonald R.J. et al. Neutrophils enhance clearance of necrotic epithelial cells in ozone-induced lung injury in rhesus monkeys. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (1): 1190–1198.
57. Serhan C.N., Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (12): 1191–1197.
58. Papayianni A., Serhan C.N., Brady H.R. Lipoxin A4 and B4 inhibit leukotriene-stimulated interactions of human neutrophils and endothelial cells. *J. Immunol.* 1996; 156 (6): 2264–2272.
59. van Wetering S., Tjabringa G.S., Hiemstra P.S. Interactions between neutrophil-derived antimicrobial peptides and airway epithelial cells. *Leukoc. Biol.* 2005; 77 (4): 444–450.
60. Качанова И.В. Факторы риска заболеваемости пневмониями в воинских коллективах. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2005; 1: 83–85.
61. Pretolani M., Goldman M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation? *Immunol. Today.* 1997; 18, (6): 277–280.
62. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest.* 2004; 125 (2): 41–51.
63. Boussaud V., Soler P., Moreau J. et al. Expression of three members of the TNF-R family of receptors (4-1BB, lymphotoxin-beta receptor, and Fas) in human lung. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (4): 926–931.
64. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1995.
65. Wojtarowicz A., Podlasz P., Czaja K. Adrenergic and cholinergic innervation of pulmonary tissue in the pig. *Folia Morphol.* 2003; 62 (3): 215–218.
66. Yang X., Zhao C., Gao Z., Su X. A novel regulator of lung inflammation and immunity: pulmonary parasympathetic inflammatory reflex. *Q. J. Med.* 2014; 107: 789–792.

Поступила 05.06.15
УДК 616.24-002

References

1. Serhan C.N., Ward P.A., Gilroy D.W. Fundamentals of inflammation. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
2. Knight D. Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol. Cell. Biol.* 2001; 79 (2): 160–164.
3. Dorosevich A.E., Abrosimov S.Yu., Bekhtereva I.A., Sudilovskaya V.V. Comparison of relationships between autonomic nervous system and vascular system in patients with precancerous condition, breast cancer and cervix uteri cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 8: 10–16 (in Russian).
4. Romanova L.K. Respiratory part of the lungs. In: Erokhin V.V., Romanova L.K. Cell Biology of the Lungs in Health and Pathology. Moscow: Meditsina; 2000: 113–153 (in Russian).
5. Serebryakov I. S. Cell structure and secretory activity of alveolar epithelium in health and under abnormal functioning of the autonomic nervous system: Dis. Moscow; 1984. (in Russian).
6. Mason R.J., Broaddus C.V., Martin T.R. et al. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders; 2010.
7. Borok Z., Crandall E.D. Type I cells. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: Elsevier Ltd; 2006: 133–138.
8. Mason R.J. Type II Cells. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: Elsevier Ltd; 2006: 138–142.
9. Montuschi P. New perspectives in monitoring lung inflammation: analysis of exhaled breath condensate. London, New York, Washington: CRC Press; 2005.
10. Paine R., Morris S.B., Jin H. et al. ICAM-1 facilitates alveolar macrophage phagocytic activity through effects on migration over the AEC surface. *Am. J. Physiol.* 2002; 283 (1): 227–229.

11. Lee J.H., Del Sorbo L., Uhlig S. et al. Intercellular adhesion molecule-1 mediates cellular cross-talk between parenchymal and immune cells after lipopolysaccharide neutralization. *J. Immunol.* 2004; 172 (1): 608–616.
12. Mahabeleshwar G.H., Feng W., Reddy K. et al. Mechanisms of integrin vascular endothelial growth factor receptor cross-activation in angiogenesis. *Circ. Res.* 2007; 101 (6): 570–580.
13. Adamson I.Y., Hedgecock C., Bowden D.H. Epithelial cell-fibroblast interactions in lung injury and repair. *Am. J. Pathol.* 1990; 137 (2): 385–392.
14. Thorley A.J., Goldstraw P., Young A. et al. Primary human alveolar type II epithelial cell CCL20 (macrophage inflammatory protein-3 α)-induced dendritic cell migration. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2005; 32 (4): 262–267.
15. Sato K., Tomioka H., Shimizu T. et al. Type II alveolar cells play roles in macrophage-mediated host innate resistance to pulmonary mycobacterial infections by producing proinflammatory cytokines. *J. Infect. Dis.* 2002; 185 (8): 1139–1147.
16. Proud D. The pulmonary epithelium in health and disease. Chichester: *John Wiley & Sons Ltd*; 2008.
17. Hu M., Lin X., Du Q. et al. Regulation of polymorphonuclear leukocyte apoptosis: role of lung endothelium-epithelium bilayer transmigration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 288: 266–274.
18. Debbabi H., Ghosh S., Kamath A.B. et al. Primary type II alveolar epithelial cells present microbial antigens to antigen-specific CD4⁺ T-cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 289 (2): 274–279.
19. Schagat T.L., Wofford J.A., Wright J.R. Surfactant protein A enhances alveolar macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils. *J. Immunol.* 2001; 166 (4): 2727–2733.
20. Crapo J.D., Harmsen A.G., Sherman M.P. et al. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (5): 1983–1986.
21. Shannon J.M., Pan T., Nielsen L.D. et al. Lung fibroblasts improve differentiation of rat type II cells in primary culture. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24, (3): 235–244.
22. Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir. Res.* 2001; 2 (1): 33–46.
23. Erokhin V.V. Functional morphology of the lungs. Moscow: *Meditsina*; 1987 (in Russian).
24. Reid L., Meyrick B., Antony V.B. et al. The mysterious pulmonary brush cell. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 136–139.
25. Ross M.H., Kaye I.G., Pawlina W. Histology. A text and atlas. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*; 2002.
26. Chuchalin A.G. Pulmonary edema: physiology of pulmonary circulation and pathophysiology of pulmonary edema. *Pul'monologiya.* 2005; 4: 9–18 (in Russian).
27. Voelkel N.F., Rounds S. The pulmonary endothelium: function in health and disease. Hoboken: *Wiley-Blackwell*; 2009.
28. Delclaux C., Azoulay E. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur. Respir. J.* 2003; 42:10–14.
29. Hislop A., Wojciak-Stothard B. Endothelial cells and endothelium. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 69–74.
30. Andonegui G., Bonder C.S., Green F. et al. Endothelium-derived toll-like receptor-4 is the key molecule in LPS-induced neutrophil sequestration into lungs. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (7): 1011–1020.
31. Shepro D. Microvascular research: biology and pathology. New York: *Elsevier Academic Press*; 2005.
32. Lebleu V.S., Macdonald B., Kalluri R. Structure and function of basement membranes. *Exp. Biol. Med.* 2007; 232 (9): 1121–1129.
33. Sirianni F.E., Chu F.S.F., Walker D.C. Human alveolar wall fibroblasts directly link epithelial type 2 cells to capillary endothelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12):1532–1537.
34. Armulik A., Abramsson A., Betsholtz C. Endothelial / Pericyte Interactions. *Circ. Res.* 2005; 97 (6): 512–523.
35. Hirschi K.K., D'Amore P.A. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32 (4): 687–698.
36. Rucker H.K., Wynder H.J., Thomas W.E. Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain. Res. Bull.* 2000; 51 (5): 363–369.
37. Frevert C.W., Wight T.N. Matrix proteoglycans. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 184–188.
38. Savani R.C., Hou G., Liu P. et al. A role for hyaluronan in macrophage accumulation and collagen deposition after bleomycin-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 23 (4): 475–484.
39. McKee C.M., Penno M.B., Cowman M. et al. Hyaluronan fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages: the role of HA size and CD44. *J. Clin. Invest.* 1996; 98 (10): 2403–2413.
40. Mohamadzadeh M., De Grendele H., Arizpe H. et al. Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(1): 97–108.
41. Tufvesson E., Westergren-Thorsson G. Alteration of proteoglycan synthesis in human lung fibroblasts induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Cell. Biochem.* 2000; 77 (2): 298–309.
42. Kim S., Bakre M., Yin H. et al. Inhibition of endothelial cell survival and angiogenesis by protein kinase A. *J. Clin. Invest.* 2002; 110 (7): 933–941.
43. Coraux C., Roux J., Jolly T. et al. Epithelial cell-extracellular matrix interactions and stem cells in airway epithelial regeneration. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5 (6): 689–694.
44. Davis G.S., Poynter M.E. Pulmonary macrophages. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 563–572.
45. Behzad A.R., Chu F., Walker D.C. Fibroblasts are in a position to provide directional information to migrating neutrophils during pneumonia in rabbit lungs. *Microvasc. Res.* 1996; 51 (3): 303–316.
46. Vancheri C., Sortino M.A., Tomaselli V. et al. Different expression of TNF α receptors and prostaglandin E2 production in normal and fibrotic lung fibroblasts potential implications for the evolution of the inflammatory process. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 22 (5): 628–634.
47. Crosby L.M., Waters C.M. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (6): 715–731.
48. Jones M.R., Simms B.T., Lupa M.M. et al. Lung NF κ B activation and neutrophil recruitment require IL-1 and TNF receptor signaling during pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.* 2005; 175 (11): 7530–7535.
49. Lepekha L.N. Pulmonary macrophages. In: Erokhin V.V., Romanova L.K. Cell Biology of the Lungs in Health and Pathology. Moscow: *Meditsina*; 2000: 234–253 (in Russian).
50. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (3): 765–788.
51. Blumenthal D.E., Campbell P., Hwang R.L. et al. Human alveolar macrophages induce functional inactivation in antigen-specific CD4 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (2): 258–264.
52. Zhang P., Summer W.R., Bagby G.J. et al. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol. Rev.* 2000; 173 (1): 39–51.

53. Xu W., Roos A., Daha M.R. et al. Dendritic cell and macrophage subsets in the handling of dying cells. *Immunobiology*. 2006; 211 (6–8): 567–575.
54. Fadok V.A., Bratton D.L., Henson P.M. Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *J. Clin. Invest.* 2001; 108 (7): 957–962.
55. Janardhan K.S., Sandhu S.K., Singh B. Neutrophil depletion inhibits early and late monocyte / macrophage increase in lung inflammation. *Front. Biosci.* 2006; 11: 1569–1576.
56. Hyde D.M., Miller L.A., McDonald R.J. et al. Neutrophils enhance clearance of necrotic epithelial cells in ozone-induced lung injury in rhesus monkeys. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (1): 1190–1198.
57. Serhan C.N., Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (12): 1191–1197.
58. Papayianni A., Serhan C.N., Brady H.R. Lipoxin A4 and B4 inhibit leukotriene-stimulated interactions of human neutrophils and endothelial cells. *J. Immunol.* 1996; 156 (6): 2264–2272.
59. van Wetering S., Tjabringa G.S., Hiemstra P.S. Interactions between neutrophil-derived antimicrobial peptides and airway epithelial cells. *Leukoc. Biol.* 2005; 77 (4): 444–450.
60. Kachanova I.V. Risk factors for pneumonia morbidity in military units. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2005; 1: 83–85 (in Russian).
61. Pretolani M., Goldman M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation? *Immunol. Today*. 1997; 18, (6): 277–280.
62. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest*. 2004; 125 (2): 41–51.
63. Boussaud V., Soler P., Moreau J. et al. Expression of three members of the TNF-R family of receptors (4-1BB, lymphotoxin-beta receptor, and Fas) in human lung. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (4): 926–931.
64. Serov V.V., Paukov V.S. Inflammation. Handbook for physicians. Moscow: *Meditsina*; 1995 (in Russian).
65. Wojtarowicz A., Podlasz P., Czaja K. Adrenergic and cholinergic innervation of pulmonary tissue in the pig. *Folia Morphol.* 2003; 62 (3): 215–218.
66. Yang X., Zhao C., Gao Z., Su X. A novel regulator of lung inflammation and immunity: pulmonary parasympathetic inflammatory reflex. *Q. J. Med.* 2014; 107: 789–792.

Received June 05, 2015
UDC 616.24-002

Информация об авторах

Зибиров Руслан Фяритович – ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России, врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии"; тел.: (4812) 38-31-02; e-mail: patologr@mail.ru

Козлов Дмитрий Васильевич – д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России, зав. отделением клинической патологии № 2 областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Смоленский областной институт патологии"; тел.: (4812) 38-31-02; e-mail: kdv.47@mail.ru

Authors information

Zibirov Ruslan Fyaritovich, Assistant Lecturer at Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pathologist at the Division of Clinical Pathology N2, State Regional Smolensk Institute of Pathology; tel.: (4812) 38-31-02; e-mail: patologr@mail.ru

Kozlov Dmitriy Vasil'evich, MD, Professor at Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of the Division of Clinical Pathology N2, State Regional Smolensk Institute of Pathology; tel.: (4812) 38-31-02; e-mail: kdv.47@mail.ru

Противовоспалительный фактор слизистых – секретоглобин SCGB1A1

Н.К.Малая, Н.Н.Каладзе, К.Д.Малый

ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского": 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, 5 / 7

Резюме

Секретоглобин SCGB1A1 – белок, синтезируемый секреторными клетками эпителия воздухоносных путей (клубными клетками, или клетками Клара), а также другими эпителиальными клетками дыхательного и урогенитального тракта. Семейство секретоглобинов участвует в обеспечении гомеостаза при окислительном повреждении, воспалении, аутоиммунных процессах и канцерогенезе. Первый член семейства – секретоглобин SCGB1A1 – многофункциональный белок с выраженными противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами. В дополнение к его противовоспалительной функции он также проявляет антихемотактические, противоаллергические, противоопухолевые свойства, а также оказывает ростостимулирующий эффект на преимплантационный эмбрион. Генетический полиморфизм гена SCGB1A1 связан с частотой развития ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Эти свойства предполагают возможность его использования для диагностики и лечения воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний.

Ключевые слова: секретоглобин SCGB1A1, слизистые оболочки, регуляция иммунитета, генетический полиморфизм.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-492-496

Mucosal anti-inflammatory factor secretoglobulin SCGB1A1

N.K.Malaya, N.N.Kaladze, K.D.Malyy

S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University: 5 / 7, Lenina av., Simferopol', 295006, Crimea Republic, Russia

Summary

Secretoglobulin SCGB1A1 is a protein produced by airway epithelium secretory cells (club cells or Clara cells) and other epithelial cells of the respiratory and urogenital tracts. Secretoglobulin family 1A member 1 (SCGB1A1) refers to as secretoglobulin superfamily and participates in maintaining homeostasis under the oxidative stress, inflammation, autoimmune diseases and carcinogenesis. It is a multifunctional protein with anti-inflammatory and immunomodulatory properties. It also has antichemotactic, antiallergic, antineoplastic, and growth-stimulatory embryonic activities. SCGB1A1 gene polymorphism appears to be associated with several inflammatory and autoimmune diseases. These properties could be useful for diagnosis and treatment of inflammatory, autoimmune and allergic diseases.

Key words: secretoglobulin SCGB1A1, mucous membranes, immunity regulation, gene polymorphism.

Слизистые оболочки, представляя собой область контакта и активного взаимодействия организма с окружающей средой, не имеют защитной оболочки в виде ороговевающего эпителия, что обуславливает их высокую чувствительность как к внешним воздействиям, так и к тонким изменениям регуляции со стороны организма. При этом слизистые должны быть готовы обеспечивать функции гомеостаза и защиты в виде быстрой возможности развития воспалительной защитной реакции.

Одним из факторов, обеспечивающих противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства слизистых оболочек организма, является секретоглобин SCGB1A1 (утероглобин) – белок, синтезирующийся в значительном количестве клетками слизистой воздухоносных путей, в основном т. н. секреторными, или "клубными" (*club*) клетками (клетки Клара). Кроме того, он экспрессируется клетками слизистых эндометрия и урогенитального тракта [1, 2].

Это небольшой (молекулярная масса – 16 000 D) глобулярный белок, обладающий выраженными противовоспалительными свойствами [1]. Несмотря на достаточно большое количество информации о структурных особенностях секретоглобина, его функция до конца неясна.

Впервые утероглобин был выделен из матки кролика на стадии имплантации зародыша [3, 4]. В дальнейшем обнаружилось, что утероглобин относится к большому семейству белков – секретоглобинов, участвующих в обеспечении гомеостаза при развитии воспалительного процесса. Кроме противовоспалительного эффекта, белки этой группы обладают способностью регуляции хемотаксиса, проявляют выраженные противоаллергические, противоопухолевые свойства, с их помощью также активируется пролиферативная активность в преимплантационный период эмбрионального развития. Экспрессия утероглобина осуществляется клетками всех слизистых, контактирующих с внешней средой, чем и объясняется его присутствие в крови, моче и других биологических жидкостях организма [1, 5]. Количественные вариации синтеза утероглобина, обусловленные, среди прочего, и генетическим полиморфизмом самого гена утероглобина, ассоциируется с частотой развития ряда воспалительных и аутоиммунных процессов. В исследовании нокаутированных по гену утероглобина мышей показано, что при его отсутствии развиваются воспалительные, аутоиммунные поражения и опухолевый процесс.

Предполагается возможность использования утероглобина и регуляторов его синтеза в качестве ле-

карственных препаратов при аутоиммунных и аллергических заболеваниях.

История исследования

В 1967–68 гг. из матки кролика на ранних сроках беременности был выделен белок бластокинин, охарактеризованный как стероид-индуцированный, низкомолекулярный, секреторный, гидрофильный, оказывающий влияние на рост преимплантационного эмбриона [3, 4]; позже этот белок получил название утероглобин. Затем растворимые белки с подобными свойствами были выделены из разнообразных биологических источников. Названия белкам присваивались исходя либо из источника выделения, либо из его характеристик. Так, в частности, появилось название *Clara cell 10-kD protein* (CC10) – белок, экспрессируемый клетками Клара воздухоносных путей, с электрофоретической подвижностью, соответствующей молекулярной массе 10 кДа [1, 6], затем было установлено, что молекулярная масса утероглобина ближе к 16 кДа, и появилось название CC16 [7]. После того, как выяснилось (2000), что UG, CC10, CC16 и т. п. наименования принадлежат одному и тому же белку, было рекомендовано использовать официальное название – утероглобин. Было признано, что утероглобин – член нового и все увеличивающегося суперсемейства белков, названных секретоглобинами [1, 8]. В настоящее время именно этот термин, с дальнейшим уточнением – секретоглобин SCGB1A1 (секретоглобин, 1-й член семейства A1 – *secretoglobin, family A, member 1*) – используется в литературе чаще всего [9, 10]. К этому семейству также относится достаточно много сходных по структуре белков, зачастую также имеющих несколько исторических имен – липофилин А (простатеиноподобный липофилин А) – SCGB1D1; липофилин В (простатеиноподобный липофилин В) – SCGB1D2; маммаглобин А – SCGB2A2, маммаглобин В (лакриглобин, липофилин С) – SCGB2A1, а также ряд других собственно секретоглобинов – SCGB1C1, SCGB1D4, SCGB2B2, SCGB3A1, SCGB3A2, гены которых имеют сходную структуру, и многие из которых расположены в том же кластере 11-й хромосомы, что и ген SCGB1A1 [11–13].

Особенности строения

По данным рентгеноструктурного анализа и ядерного магнитного резонанса установлено, что у молекулы секретоглобина – четвертичная структура, представляющая собой гомодимерный белок с 2 идентичными 70-аминокислотными субъединицами, ориентированными антипараллельно и стабилизированными 2 дисульфидными мостиками [1, 14, 15]. Синтезируется в виде предшественника, содержащего 91 аминокислоту, с последующим отщеплением сигнального пептида из 21 аминокислоты [16]. Субъединицы ассоциированы с помощью дисульфидных связей, внутри димерной конструкции формируется центральная гидрофобная полость [15, 17]. В ней проис-

ходит взаимодействие белка с небольшими гидрофобными молекулами, такими как прогестерон, полихлорированные бифенилы или ретинол. Кроме большой гидрофобной полости, димер формирует малые гидрофобные полости, которые, как предполагается, могут иметь функциональное значение, также участвуя в связывании гидрофобных лигандов, например простагландинов D2 и F2a [1, 14, 17]. Ряд структурных особенностей секретоглобина, например, сходство конформации с доменом коллицина А, формирующим мембранную пору, предполагает наличие и других, пока неизвестных функций [18].

По сравнению с мономерной формой при наличии димерной структуры молекулы секретоглобина повышается ее стабильность, устойчивость к протеазам, изменениям температуры и pH [19, 20].

Ген SCGB1A1

Ген секретоглобина SCGB1A1 длиной 18 104 нуклеотида, расположен в 11-й хромосоме (11q12.2), в области, которая раньше ассоциировалась с повышенной вероятностью развития атопии [1, 10]. Ген содержит 3 коротких экзона, разделенных 2 интронами [21]. Промоторная область содержит несколько сайтов регулирования транскрипции, часть из которых взаимодействует с рецепторами стероидов [22, 23]. Значительное стимулирующее влияние на экспрессию оказывает прогестерон, сам являющийся лигандом для секретоглобина, что предполагает возможный механизм регулирования по типу обратной связи. Высокий уровень экспрессии гена наблюдается в течение всего периода беременности, коррелируя с уровнем прогестерона, а перед родами синтез секретоглобина резко снижается [24]. На синтез секретоглобина оказывают влияние также эстрогены и пролактин [25, 26], связывающийся с альтернативными промоторными регуляторными сайтами. Эстрогеновый рецептор прямо взаимодействует с проксимальным сайтом регуляции ERE / Sp01, в то время как стимулирующий эффект пролактина, после взаимодействующего с мембранным рецептором внутри клетки опосредуется другим прогестерон-зависимым фактором транскрипции – RUSH / SMARCA3, который взаимодействует с проксимальным сайтом регуляции. В целом результат регуляторного воздействия зависит как от наличия регуляторных факторов, так и от соотношения между ними, времени и длительности воздействия [1, 2], что дает новые возможности для поиска регулирующих влияний на функцию слизистых и развитие воспалительного процесса.

В регуляторный участок гена секретоглобина входит также 1-й экзон, который транскрибируется, но не транслируется, вырезаясь в ходе сплайсинга промРНК, и входит в состав т. н. *downstream promoter element* – промоторного участка регуляции экспрессии гена W1, в связи с этим изменчивость в этой области способна отражаться на синтезе секретоглобина [10].

Для гена SCGB1A1 описано несколько видов полиморфизма, как с изменением, так и без изменения длины транскрибируемой мРНК. Так, к особенностям гена относится 4-нуклеотидный полиморфный микросателлитный маркер (АТТТ)_n в интроне 1, гетерогенностью которого обусловлена различная длина про-мРНК. Данный вид полиморфизма не связывается с развитием какой-либо патологии. Другой вид полиморфизма, имеющий выраженное влияние на функциональные свойства — однонуклеотидная замена А на Г в 38-м положении 1-го (нетранслируемого) экзона — А(38)G [1, 9, 23]. В ряде работ А38G-полиморфизм также обозначается как G-26A-полиморфизм (26 нуклеотидов до транслируемой последовательности) [27]. По поводу данного полиморфизма в литературе наблюдается некоторая противоречивость. В ряде работ показана взаимосвязь между степенью этого полиморфизма и развитием бронхиальной астмы [9, 28, 29], аллергического ринита [30], системной красной волчанкой, саркоидозом, проявлениями ревматоидного артрита [1, 31, 32]. Выявлена корреляция между генетическим полиморфизмом утероглобина и развитием и прогрессированием IgA-нефропатии [33, 34]. Изменение соотношения между полиморфными формами ассоциируется со степенью тяжести бронхиальной астмы, в целом — с бронхиальной гиперреактивностью [1, 9, 10, 29]. В то же время существует мнение, что такая взаимосвязь отсутствует [35], чем обусловлена необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Функциональные свойства

Секретоглобин SCGB1A1, как в разной степени и все семейство секретоглобинов, обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, влияя на интенсивность воспалительного процесса, оказываясь вовлеченным во многие физиологические процессы, в т. ч. онкогенез [1, 2].

Влияние секретоглобина на иммунный ответ отличается разнообразием точек воздействия, влияя главным образом на миграцию и адгезивные свойства антигенпредставляющих и иммунокомпетентных клеток. SCGB прямо взаимодействует с α_2 -микроглобулином [36, 37], а также активно влияет на адгезивные свойства и миграцию нейтрофилов и моноцитов к очагу воспаления [38, 39]. В частности ингибируется миграция к местам интенсивного белкового синтеза, индуцируемого фрагментами лидерных пептидов прокариот, таких как формил-метлейфен (fMLP) и их рецепторов FPR-2 [40]. Ингибирующий эффект связан со снижением синтеза провоспалительных медиаторов за счет ингибирования COX2 [1, 2]. Ингибирующий миграцию эффект опосредуется внутриклеточными процессами в чувствительных клетках, обусловленными *Slit2-Robo1*-рецепторными механизмами, зависящими в т. ч. и от взаимодействия секретоглобина с клеточными рецепторами [41].

Влияние секретоглобина на пролиферативные свойства и дифференциацию клеток ярко проявля-

ется в его влиянии на эмбриогенез, что в свое время и обусловило открытие самого секретоглобина. Секретоглобин активно влияет как на иммунологический статус материнского организма, так и на пролиферативные свойства тканей эмбриона в виде активации роста, усилении митотической активности и пролиферации перед имплантацией [42, 43].

Кроме антипролиферативного (противовоспалительного) влияния на иммунные клетки, для секретоглобина показано активное влияние и на процессы опухолевого роста. Его концентрация в тканях и опухолевый рост обратно пропорциональны, при повышении экспрессии гена секретоглобина повышается противоопухолевый потенциал ткани, ингибируется миграция и инвазивные свойства опухолевых клеток [38, 44, 45]. Описан возврат клеток опухоли к нормальному фенотипу при введении в них гена секретоглобина и его гиперэкспрессии [46].

Многообразное влияние секретоглобина на межклеточные взаимодействия обусловлено в значительной мере взаимодействием с факторами пара- и эндокринной регуляции. Секретоглобин оказывает выраженное ингибирующее действие на секретируемую фосфолипазу A2 — мощный фактор развития воспалительного процесса, обеспечивающий синтез эйкозаноидов, хемотаксис нейтрофилов и эндотелиоцитов [1, 47, 48]. Кроме прямого взаимодействия, ингибирующий эффект может быть обусловлен также связыванием секретоглобином как продуктов фосфолипазной реакции — простагландинов — мощных медиаторов воспаления, так и других гидрофобных биологически активных регуляторов пролиферации — прогестерона, полихлорированных бифенилов и ретиноидов [36, 49]. Влияние на интенсивность воспалительного процесса оказывается также способностью секретоглобина связывать еще один активный фактор воспалительного процесса — ионы Ca^{++} [1, 36].

Одним из возможных механизмов функциональной активности секретоглобина представляется то, что его молекула является субстратом для транслутаминазы (XIII фактор свертывания крови). Транслутаминаза, катализируя образование ковалентных связей между аминокислотными остатками глутамин-лизиновой пары — одного белка и лизина — другого, с образованием изопептидной связи, обуславливает полимеризацию молекул секретоглобина и взаимодействие секретоглобина и фосфолипазы A2, что в свою очередь может служить фактором влияния на воспалительный процесс [50–52].

При всей очевидной важности и активной вовлеченности секретоглобина в обеспечение пролиферативно-дифференциальных функций представляется, что его роль — скорее модуляция основных, детерминирующих факторов, обеспечивающих триггерные функции функционирования тканей и систем. Выключение функции секретоглобина у секретоглобинокаутированных мышей совместимо с жизнью — мыши остаются жизнеспособными. Однако их состояние оказывается в значительной степени подвержено нарушениям со стороны тех же описанных

систем и процессов — пролиферации и дифференцировки. Для системы иммунитета это проявляется в нестабильности развития воспалительных процессов, а в онкопатологии — в увеличении частоты развития полиорганных инвазивных опухолей [53, 54].

Стремление использовать эти свойства для создания лекарственных препаратов на основе структурных особенностей молекулы обусловлено ингибирующим эффектом секретоглобина на воспалительные процессы. Так, на основании сходства между последовательностями секретоглобина и липокортина созданы синтетические пептиды с выраженной противовоспалительной активностью, являющиеся ингибиторами фосфолипазы A2 [55, 56], несмотря на некоторую противоречивость сведений об их применимости [57–59]. Ожидаемые фармакологические эффекты — ингибирование агрегации тромбоцитов, послеоперационные пролиферативные процессы и т. п. — с этой точки зрения представляют несомненный интерес, чем и обусловлена перспективность данного направления исследований.

Заключение

Показано, что секретоглобин SCGB1A1 (утероглобин CC16), как и другие члены семейства секретоглобинов, обладает выраженными противовоспалительными и антипролиферативными свойствами. Его влияние на процессы клеточного роста и дифференцировки обусловлено широким спектром как прямых, так и опосредованных — через связывание и депонирование гормональных регуляторов — воздействий. Наиболее ярко влияние секретоглобина проявляется в снижении функций слизистых воздухоносных путей, почек и эндометрия, запуская ряд патологических процессов, таких как бронхиальная астма, атопия, нефропатия, системная красная волчанка, саркоидоз, ревматоидный артрит. Множественность этапов развития воспалительных и пролиферативных процессов, на которые влияет секретоглобин, возможность создания фрагментов молекулы с ожидаемыми свойствами позволяют рассматривать его как перспективный объект исследования и потенциальный источник новой группы лекарственных препаратов.

Литература / References

- Mucherjee A.B., Zhang Z., Chilton B.S. Uteroglobin: a steroid-inducible immunomodulatory protein that founded the secretoglobin superfamily. *Endocrin. Rev.* 2007; 28 (7): 707–725.
- Wong A.P., Keating A., Waddell T.K. Airway regeneration: The role of the Clara cell secretory protein and the cells that express it. *Cytotherapy.* 2009; 11: 676–687.
- Krishnan R.S., Daniel J.C. Jr. Blastokinin: Inducer and regulator of blastocyst development in the rabbit uterus. *Science.* 1967; 158: 490–492.
- Beier H.M. Uteroglobin: A hormone-sensitive endometrial protein involved in blastocyst development. *Biochem. Biophys. Acta.* 1968; 160: 289–291.
- Kundu G.C., Zhang Z., Mantile-Selvaggi G. et al. Uteroglobin binding proteins: regulation of cellular motility and invasion in normal and cancer cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 923: 234–248.
- Singh G., Katyal S.L., Gottron S.A. Antigenic, molecular and functional heterogeneity of Clara cell secretory proteins in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 1985; 829: 156–163.
- Bernard A.M., Dumont X., Roels H. et al. The molecular mass and concentrations of protein 1 or Clara cell protein in biological fluids: a reappraisal. *Clin. Chim. Acta.* 1993; 223: 189–191.
- Klug J., Beier H.M., Bernard A. et al. Uteroglobin / Clara cell 10-kDa family of proteins: nomenclature committee report. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 348–354.
- Nie W., Xue C., Chen J. et al. Secretoglobin 1A member 1 (SCGB1A1) +38A/G polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. *Gene.* 2013; 528 (2): 304–308.
- <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SCGB1A1>
- Chen C., Schilling K., Hiipakka R.A. et al. Prostate α -protein. Isolation and characterization of the polypeptide components and cholesterol binding. *J. Biol. Chem.* 1982; 256: 116–121.
- Fleming T.P., Watson M.A. Mammaglobin, a breast-specific gene, and its utility as a marker for breast cancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 78–89.
- Ni J., Kalf-Sucke M., Gentz R. et al. All human genes of uteroglobin family are localized on chromosome 11q12.2 and form a dense cluster. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 25–42.
- Callebaut I., Poupon A., Bally R. et al. The uteroglobin fold. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 90–112.
- Pattabiraman N., Matthews J.H., Ward K.B. et al. Crystal structure analysis of recombinant human uteroglobin and molecular modeling of ligand binding. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 113–127.
- Ghafouri B., Stahiborn B., Tagesson C. et al. Newly identified proteins in human nasal lavage fluid from non-smokers and smokers using two-dimensional gel electrophoresis and peptide mass fingerprinting. *Proteomics.* 2002; 2: 112–120.
- Nieto A., Ponstingl H., Beato M. Purification and quaternary structure of the hormonally induced protein uteroglobin. *Arch. Biochem. Biophys.* 1997; 180: 82–92.
- De la Cruz X., Lee B. The structural homology between uteroglobin and the pore-forming domain of colicin A suggests a possible mechanism of action for uteroglobin. *Protein. Sci.* 1996; 5: 857–861.
- Pilon A.L. Rationale for the development of recombinant human CC10 as a therapeutic for inflammatory and fibrotic disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 280–299.
- Karn R.C., Laukaitis C.M. Characterization of two forms of mouse salivary androgen-binding protein (ABP): Implications for evolutionary relationships and ligand-binding function. *Biochemistry.* 2003; 42: 7162–7170.
- Hay J.G., Danel C., Chu C.S. et al. Human CC10 gene expression in airway epithelium and subchromosomal locus suggest linkage to airway disease. *Am. J. Physiol.* 1995; 268 (4, Pt 1): 565–575.
- Wolf M., Klug J., Hackenberg R. et al. Human CC10, the homologue of rabbit uteroglobin: genomic cloning, chromosomal localization and expression in endometrial cell lines. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 371–378.
- Zhang Z., Zimonjic D.B., Popescu N.C. et al. Human uteroglobin gene: structure, subchromosomal localization, and polymorphism. *DNA Cell Biol.* 1997; 16: 73–83.
- Chilton B.S., Mani S.K., Bullock D.W. Servomechanism of prolactin and progesterone in regulating uterine gene expression. *Mol. Endocrinol.* 1988; 2: 1169–1175.
- Kikukawa T., Cowan B.D., Tejada R.I., Mukherjee A.B. Partial characterization of a uteroglobin-like protein in the human uterus and its temporal relationship to prostaglandin levels in this organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 315–321.
- Suske G., Wenz M., Cato A.C.B., Beato M. The uteroglobin gene region: hormonal regulation, repetitive elements and

- complete nucleotide sequence of the gene. *Nucleic. Acids Res.* 1983; 11: 2257–2271.
27. Frerking I., Sengler C., Günther A. et al. Evaluation of the -26G>A CC16 polymorphism in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (10): 2404–2406.
 28. Ray R., Choi M., Zhang Z. Uteroglobulin Suppresses SCCA Gene Expression Associated with Allergic Asthma. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 9761–9764.
 29. Ku M.S., Sun X.L., Lu K.H. The CC16 A38G polymorphism is associated with the development of asthma in children with allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* 2011; 41: 794–800.
 30. de Burbure C., Pignatti P., Corradi M., Malerba M. Uteroglobulin-related protein 1 and clara cell protein in induced sputum of patients with asthma and rhinitis. *Chest.* 2007; 131 (1): 172–179.
 31. Janssen R., Sato H., Grutters J.C. et al. The Clara cell10 Adenine38Guanine polymorphism and sarcoidosis susceptibility in Dutch and Japanese subjects. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2004; 170: 1185–1187.
 32. Menegatti E., Nardacchione A., Mirella A. et al. Polymorphism of the uteroglobulin gene in systemic lupus erythematosus and IgA nephropathy. *Lab. Invest.* 2002; 82: 543–546.
 33. Chowdhury B., Zhang Z., Mukherjee A.B. Uteroglobulin interacts with the heparin-binding site of fibronectin and prevents fibronectin-IgA complex formation found in IgA-nephropathy. *FEBS Lett.* 2008; 582 (5): 611–615.
 34. Yong D., QingQing W., Hua L. et al. Association of uteroglobulin G38A polymorphism with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48 (1): 1–7.
 35. Mansur A.H. Secretoglobulin 1A1 gene and asthma predisposition: what is the evidence? *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39: 8–11.
 36. Mandal A.K., Ray R., Zhang Z. et al. Uteroglobulin inhibits prostaglandin F2 α receptor-mediated expression of genes critical for the production of pro-inflammatory lipid mediators. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 32897–32904.
 37. Shijubo N., Itoh Y., Abe S. Anti-inflammatory molecule, Clara cell 10 kilodalton protein and respiratory diseases. *Rinsho Byori.* 2002; 50 (4): 370–373.
 38. Kundu G.C., Zhang Z., Mantile-Selvaggi G. et al. Uteroglobulin binding proteins: regulation of cellular motility and invasion in normal and cancer cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 234–248.
 39. Schiffmann E., Geetha V., Pencev D. et al. Adherence and regulation of leukotaxis. *Agents Actions Suppl.* 1983; 12: 106–120.
 40. Le Y., Murphy P.M., Wang J.M. Formyl-peptide receptors revisited. *Trends Immunol.* 2002; 23: 541–548.
 41. Ye B.Q., Geng Z.H., Ma L. et al. Slit2 Regulates Attractive eosinophil and repulsive neutrophil chemotaxis through differential srGAP1 expression during lung inflammation. *J. Immunology.* 2010; 185: 6294–6305.
 42. Riffo M., Gonzalez K.D., Nieto A. Uteroglobulin induces the development and cellular proliferation of the mouse early embryo. *J. Exp. Zool. Part A Ecol. Genet. Physiol.* 2007; 307: 28–34.
 43. Robinson D.H., Kirk K.L., Benos D.J. Macromolecular transport in rabbit blastocysts: evidence for a specific uteroglobulin transport system. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1989; 63: 227–237.
 44. Linnoila R.I., Szabo E., Demayo F. et al. The role of CC10 in pulmonary carcinogenesis: from a marker to tumor suppression. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 249–267.
 45. Zhang Z., Kundu G.C., Panda D. et al. Loss of transformed phenotype in cancer cells by overexpression of the uteroglobulin gene *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 3963–3968.
 46. Zhang Z., Kim S.J., Chowdhury B. et al. Interaction of uteroglobulin with lipocalin-1 receptor suppresses cancer cell motility and invasion. *Gene.* 2006; 369: 66–71.
 47. Moreno J.J. Effects of antiflammins on transglutaminase and phospholipase A2 activation by transglutaminase. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 300–303.
 48. Lesur O., Bernard A., Arsalane K. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 290–297.
 49. Mandal A.K., Zhang Z., Ray R. et al. Uteroglobulin represses allergen-induced inflammatory response by blocking PGD2 receptor-mediated functions. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 1317–1330.
 50. Mariniello L., Porta R. Transglutaminases as biotechnological tools. *Prog. Exp. Tumor Res.* 2005; 38: 174–191.
 51. Lorand L., Graham R.M. Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003; 4: 140–156.
 52. Miele L. New weapons against inflammation: dual inhibitors of phospholipase A2 and transglutaminase. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 19–21.
 53. Zhang Z., Kundu G.C., Zheng F. et al. Insight into the physiological function(s) of uteroglobulin by gene-knockout and antisense-transgenic approaches. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 210–233.
 54. Chen L.C., Zhang Z., Myers A.C. et al. Cutting edge: altered pulmonary eosinophilic inflammation in mice deficient for Clara cell secretory 10-kDa protein. *Immunology.* 2001; 167: 3025–3028.
 55. Miele L. Antiflammins. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 293:128–140.
 56. Moreno J.J. Antiflammin peptides in the regulation of inflammatory response. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 147–153.
 57. Miele L., Cordella-Miele E., Facchiano A. et al. Novel anti-inflammatory peptides from the region of highest similarity between uteroglobulin and lipocortin I. *Nature.* 1988; 335: 726–730.
 58. Hope W.C., Patel B.J., Bolin D.R. Antiflammin-2 (HDMNKVLDL) does not inhibit phospholipase A2 activities. *Agents Actions.* 1991; 34: 77–80.
 59. Ye J.M., Wolfe J.L. Oxidative degradation of antiflammin 2. *Pharm. Res.* 1996; 13: 250–255.

Поступила 20.09.15
УДК 616.2-018.25-074
Received September 20, 2015
UDC 616.2-018.25-074

Информация об авторах

Малая Наталья Константиновна – аспирант кафедры педиатрии с курсом физиотерапии ФПО ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: (978) 848-31-21; e-mail: nm_sn@mail.ru

Каладзе Николай Николаевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом физиотерапии ФПО ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: 38 (0652) 27-66-26; e-mail: kaladze44@mail.ru

Малый Константин Дмитриевич – к. м. н., ст. преподаватель кафедры биофизики ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: (978) 848-31-17; e-mail: kdmaly@mail.ru

Authors information

Malaya Natal'ya Konstantinovna, PhD student at Department of Pediatrics with Course of Physiotherapy, S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University; tel.: 978-848-31-21; e-mail: nm_sn@mail.ru

Kaladze Nikolay Nikolaevich, MD, Professor, Head of Department of Pediatrics with Course of Physiotherapy, S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University; tel.: (38-0652) 27-66-26; e-mail: kaladze44@mail.ru

Malyy Konstantin Dmitrievich, PhD, Senior Lecturer at Department of Biophysics, S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University; tel.: (978) 848-31-17; e-mail: kdmaly@mail.ru

Тяжелый облитерирующий бронхоbronхиолит, ассоциированный с синдромом Стивенса–Джонсона

И.К.Ашерова¹, С.Д.Попов², М.А.Мягкова³, Н.А.Ильина⁴, В.В.Тараканова¹, А.В.Выборнов¹, А.В.Власова⁵

1 – ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1": 150003, Ярославль, пр. Ленина, 12 / 76;

2 – Институт исследования рака, Лондон: 123, Олд-Бромптон-роуд, Лондон, SW7 3RP;

3 – ГБОУ ВПО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России: 150000, Ярославль, ул. Революционная 5;

4 – ГБОУ ВПО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова" Минздрава России: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

5 – ГБУЗ ЯО "Областная детская клиническая больница": 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, 27

Резюме

Легочные осложнения при синдроме Стивенса–Джонсона (ССД) или токсическом эпидермальном некролизе (ТЭН) являются редкостью, представлены в основном облитерирующим бронхитом или бронхиолитом; прогноз при их развитии неблагоприятен. В настоящее время эффективной терапии этих состояний при ССД / ТЭН не существует. Представлен случай развития ССД у мальчика 4,5 лет. Несмотря на интенсивное лечение облитерирующего бронхиолита, ребенок погиб вследствие прогрессирующей гиперкапнической дыхательной недостаточности. Показано, что вопрос о легочной трансплантации должен быть рассмотрен уже на ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: синдром Стивенса–Джонсона, облитерирующий бронхиолит.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-497-500

Severe broncho-bronchiolitis obliterans associated with Stevens–Johnson syndrome

I.K.Asherova¹, S.D.Popov², M.A.Myagkova³, N.A.Ilina⁴, V.V.Tarakanova⁵, A.V.Vybornov¹, A.V.Vlasova⁵

1 – State Clinical Children's Hospital N1: 12 / 76, Lenina av., Yaroslavl', 150003, Russia;

2 – Institute of Cancer Research: 123, Old Brompton Road, London, SW7 3RP, United Kingdom;

3 – Yaroslavl' State Medical University; Healthcare Ministry of Russia: 5, Revolyutsionnaya, str., Yaroslavl', 150000, Russia;

4 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 41, Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russia;

5 – State Regional Clinical Children's Hospital: 27, Tutaevskoe shosse, Yaroslavl', 150042, Russia

Summary

Pulmonary complications in Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare and mostly manifest as broncho-bronchiolitis obliterans with poor prognosis. Recently, there is no effective therapy for this condition in patients with SJS / TEN. We described a case of SJS with progressive hypercapnic respiratory failure in 4.5-year boy who died despite an intensive treatment. Therefore, lung transplantation should be considered at the early stage of this disease.

Key words: Stevens–Johnson syndrome, bronchiolitis obliterans.

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) представляет собой редкое, тяжелое, жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся отслойкой эпидермиса и поражением слизистых оболочек [1, 2]. Ранее считалось, что ССД / ТЭН – тяжелейшее проявление лекарственной аллергии. В то же время помимо медикаментозных, этиологическими факторами могут являться инфекция, вакцинация, системные заболевания.

ССД впервые описан в 1922 г. Проявления ТЭН впервые представлены в работе *A.Lyell* (1956) [3], в связи с этим заболевание получило название синдрома Лайелла. В настоящее время ССД и ТЭН рассматриваются как разные по тяжести варианты единого патологического процесса и объединены термином ССД / ТЭН [1, 2]. При ТЭН как более тя-

желом проявлении заболевания отслойка эпидермиса составляет > 30 % поверхности тела. Летальность при ССД составляет 1–5 %, при ТЭН – 10–40 %. Манифестация клинических проявлений ССД / ТЭН сопровождается фебрильной лихорадкой в сочетании с эритематозными пятнами и мишеневидными элементами с последующей отслойкой эпидермиса (симптом Никольского) [1–3]. В процесс вовлекаются слизистые оболочки полости рта, глаз, урогенитального тракта.

Патогенез ССД / ТЭН не совсем ясен, хотя хорошо известно, что поражение эпидермиса и слизистых оболочек является результатом массивного апоптоза. Нередко заболевание сопровождается висцеральными повреждениями, включая легочные осложнения, гепатиты, гломерулонефриты, желудочно-кишечные кровотечения. В случае поражения

легких при ССД / ТЭН в острую фазу развивается интерстициальная пневмония, в хроническую — облитерирующий бронхит или бронхиолит. Вовлечение в процесс нижних дыхательных путей при ССД / ТЭН — явление редкое [2].

Далее представлен случай тяжелого облитерирующего бронхиолита у ребенка с ССД, погибшего от гиперкапнической дыхательной недостаточности.

Мальчик 4,5 лет поступил в пульмонологическое отделение из отделения реанимации ГБУЗ ЯО "Областная детская клиническая больница", где находился в течение 1,5 мес. с диагнозами ССД, тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС) и вентилятор-ассоциированная пневмония.

Отмечено отсутствие семейного и собственного атопического анамнеза. С рождения мальчик развивался в соответствии с возрастом, болел нетяжелыми респираторными инфекциями, перенес ветряную оспу.

Настоящее заболевание началось с лихорадки, симптомов банальной острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей. Получал жаропонижающие средства (парацетамол, ибупрофен). На этом фоне появилась эритематозная сыпь на лице, которая постепенно распространилась на шею, конечности, грудную клетку. С диагнозом корь ребенок госпитализирован в инфекционное отделение центральной районной больницы, где продолжал получать жаропонижающие средства. Состояние прогрессивно ухудшалось, нарастала площадь кожного поражения в виде эритематозных и геморрагических пятен, эрозий, появились изменения на слизистой глаз, полости рта, половом члене, сохранялась высокая лихорадка. На 4-е сутки заболевания при появлении распространенного эпидермолиза и острых дыхательных расстройств был установлен диагноз ССД и ребенок в крайне тяжелом состоянии с клинической картиной РДС доставлен в отделение реанимации. В течение 31 суток проводилась традиционная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с использованием жестких режимов. Отмечался синдром утечки воздуха: интерстициальная эмфизема, пневмоторакс, пневмомедиастинум (рис. 1А). Была выполнена трахеостомия.

После восстановления спонтанного дыхания ребенок был переведен в пульмонологическое отделение, где отмечалось выраженное диспноэ с втяжением уступчивых мест грудной клетки (частота дыхания — 36 в минуту), диффузными крепитирующими хрипами, активным выдохом. Сатурация крови кислородом (SatO_2) составила 86 % при дыхании атмосферным воздухом, гиперкапния — 77 мм рт. ст.

Лабораторные тесты соответствовали референсным значениям за исключением повышенной скорости оседания эритроцитов (≤ 25 мм / ч), незначительного повышения трансаминаз, а также уровня общего иммуноглобулина (Ig) Е (270,33 МЕ / мл) и циркулирующих иммунных комплексов (68 ед. опт. плотн.).

При бактериологическом исследовании мокроты получен высеv метициллинчувствительного *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Серологические тесты на хламидийную и другие респираторные вирусные инфекции, а также вирус иммунодефицита чело-

века — отрицательно. Качественная реакция на наличие IgM к *Mycoplasma pneumoniae* — положительная, в связи с чем не исключалась роль микоплазменной инфекции в патогенезе заболевания.

Результаты КТ при переводе ребенка в пульмонологическое отделение трактовались как последствия ИВЛ с посттравматическими кистами в легких, расширением просвета бронхов и пневмомедиастинумом с проявлениями интерстициального отека (см. рис. 1В).

Мальчик получал увлажненный кислород 2 л / мин через концентратор с учетом длительной ИВЛ, трахеостомы, высева синегнойной палочки и наличия невентилируемых зон на КТ легких, подозрительных в отношении некротической пневмонии, внутривенно был назначен меропенем в комбинации с тобрамицином и последующим курсом ципрофлоксацина *per os* в течение 2 нед. Ингаляционно мальчик получал бронхолитические препараты с будесонидом в дозе 1 000 мкг в сутки в течение 2 последующих недель. Однако желаемый эффект не получен. С диагностической целью проведена бронхоскопия под общей анестезией. Обнаружены цилиндрические бронхоэктазы справа В8-10, диффузная гиперемия слизистой и отек, секрет слизистого характера; гнойного отделяемого не выявлено. Высева флоры из бронхиального аспирата не получено. *Ex juvantibus* назначен 10-дневный курс системных глюкокортикостероидов (ГКС). Единственным признаком эффективности явилась возможность снижения потока кислородной смеси до 1,5 л / мин при сохранении SatO_2 на уровне 96 %. Отказ от длительного назначения метилпреднизолона был обусловлен риском развития стероидной миопатии.

Через 1 мес. (рис. 2) по результатам КТ выявлены изменения легочной ткани нижних долей обоих легких в виде выраженного вздутия и снижения пневматизации по типу "матового стекла", обеднение сосудистого рисунка в базальных сегментах обоих легких, цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы. Отмечены уменьшение объема средней доли и язычковых сегментов, плевродиафрагмальные спайки.

Вследствие дыхательной недостаточности состояние мальчика оставалось тяжелым, но стабильным. Одышка сохранялась на уровне 28—32 в минуту при потоке кислорода 1,5 л / мин.

С диагнозом тяжелый хронический облитерирующий бронхоит, осложненный смешанными бронхоэктазами нижних долей обоих легких на фоне ССД, мальчик был выписан под амбулаторное наблюдение пульмонолога.

Ребенок был обеспечен концентратором кислорода, рекомендована постоянная дотация кислорода с подачей через назальные канюли 1,5—2 л / мин, высококалорийное питание с использованием гиперкалорийных смесей "Ликвиджен" (*Nutricia*, Нидерланды), метилпреднизолон в дозе 0,85 мг / кг в сутки, с противовоспалительной целью назначены азитромицин интермиттирующим курсом, верапамил, CaD3 Никомед, аспаркам.

Через 2 нед. в связи с нарастанием дыхательной недостаточности, появлением мучительного кашля с гноевидной мокротой пациент был вновь госпитализирован. Состояние тяжелое, диспноэ с ретракцией грудной клетки, тахикардия, диффузные сухие свистящие хрипы, мелкопузырчатые в базальных отделах легких, гипоксемия. SatO_2 — 83 %.

Газы крови указывают на наличие гипоксемии с гиперкапнией (pCO_2 — 71 мм рт. ст., pO_2 — 56 мм рт. ст., pH — 7,38). В гемо-

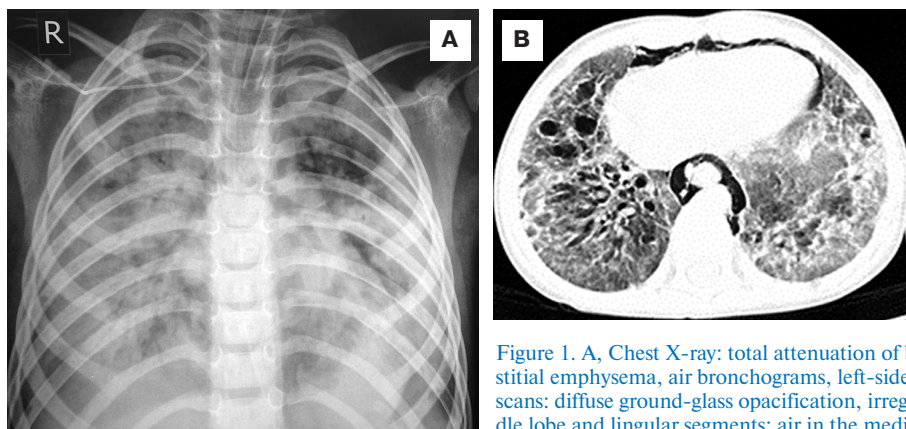


Figure 1. A, Chest X-ray: total attenuation of both the lungs with local inflation and interstitial emphysema, air bronchograms, left-side pneumomediastinum; B, pulmonary CT scans: diffuse ground-glass opacification, irregular bronchial dilation, air cysts in the middle lobe and lingular segments; air in the mediastinum

Рис. 1: А — рентгенограмма грудной клетки: тотальное снижение пневматизации обоих легких с наличием участков вздутия и интерстициальной эмфиземы, "воздушные бронхограммы", пневмомедиастинум слева; В — компьютерная томограмма (КТ) легких: диффузное снижение пневматизации по типу "матового стекла", неравномерно расширенные просветы бронхов; в средней доле и язычковых сегментах — воздушные кисты; воздух в средостении

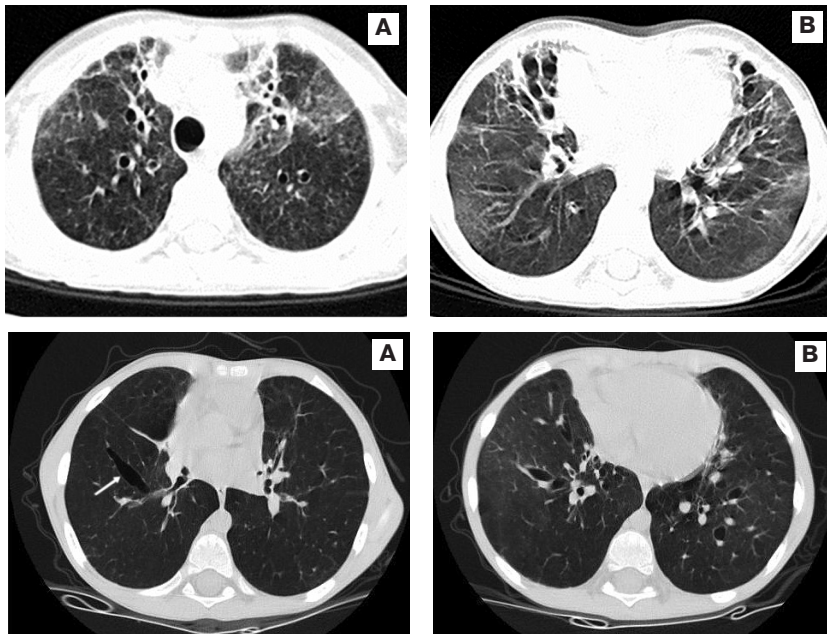


Рис. 2. КТ легких: А — вздутие задних сегментов с наличием зон снижения пневматизации по типу "матового стекла"; В — уменьшение диаметра сосудов, расширение просветов бронхов на этом фоне. Объем средней доли и язычковых сегментов уменьшен, просветы бронхов расширены, парамедиастинальная плевра утолщена

Figure 2, A, B. Pulmonary CT scans: Hyperinflation of posterior lung segments and ground-glass opacification areas, vascular narrowing, bronchial dilation. Volume of the middle lobe and lingular segments is diminished, bronchi are dilated, mediastinal pleura is thickened

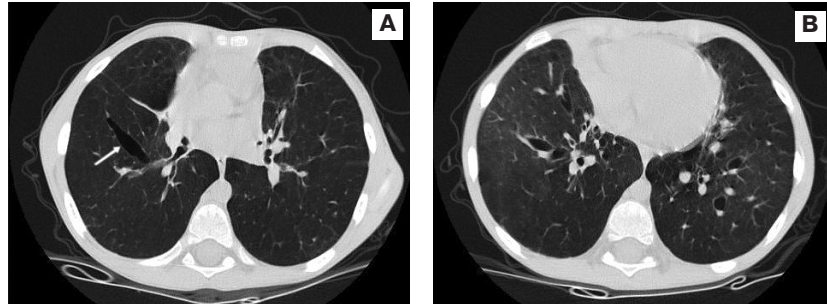


Рис. 3. КТ легких: А — выраженное вздутие обоих легких; В — резкое уменьшение диаметра сосудов, двусторонние бронхоэктазы. Линейной формы воздух в интерстициальном пространстве (стрелка). Плевромедиастинальные сращения с обеих сторон

Figure 3, A, B. Pulmonary CT scans: significant hyperinflation of the lungs, marked vascular constriction, bilateral bronchiectasis; linear air accumulation in the interstitial space (arrow); bilateral pleural adhesion

грамме отмечены умеренный нейтрофильный лейкоцитоз — $14,6 \times 10^9 / \text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов до 20 мм / ч и уровня С-реактивного белка до 12,5 мг / л.

Для исключения стеноза трахеи (после трахеостомы) выполнена фибробронхоскопия без использования миореалаксантов. Обнаружена выраженная трахеобронхиальная дискинезия (смыкание стенок трахеи на $3/4$ при кашле), диффузная гиперемия слизистой. Данных за рубцовую деформацию трахеи не получено.

По результатам КТ легких (рис. 3) в динамике отмечены нарастание вздутия легочной ткани с обеднением сосудистого рисунка (сужение сосудов), уменьшение инфильтративных изменений, двусторонние бронхоэктазы.

Была предпринята попытка проведения пульс-терапии ГКС. Однако на фоне 2-го введения метилпреднизолонa отмечалось нарастание одышки, десатурация, в связи с чем принято решение от 3-го введения отказаться.

Терапия цитостатическими препаратами (гидроксихлороквин) также была безуспешной из-за реакции непереносимости в виде многократной рвоты.

В связи с нарастанием гиперкапнии многократно осуществлялись попытки наладить вспомогательную вентиляцию в режиме PSV (pressure support ventilation), однако адаптировать ребенка к аппарату не удалось. Нарастало утомление дыхательной мускулатуры, появились признаки перегрузки правых отделов сердца. На фоне легочно-сердечной декомпенсации наступил летальный исход.

На аутопсии выявлены мозаичные изменения легочной паренхимы. При гистологическом исследовании установлены поражение бронхиол в виде утолщения стенок респираторных бронхиол, склерозирование с частичной потерей эпителиальной выстилки, расширение просвета с формированием бронхиолоэктазов. Выстилка большинства крупных бронхов была полностью

утрачена, встречались участки метаплазированного эпителия, отмечен отек подслизистого слоя. Склеротические изменения сопровождалось выраженным уменьшением количества слизистых желез и обеднением сосудистого русла. У ряда бронхов просвет был облитерирован. Участки острого эмфизематозного вздутия чередовались с зонами ателектазов. Сохранившиеся альвеолы были перерастянуты, в просвете определялись эритроциты и гемосидерин. Выявлялись небольшие воспалительные клеточные инфильтраты (рис. 4).

Мальчик погиб от тяжелой дыхательной недостаточности, обусловленной облитерирующим бронхоэктазом, связанным с ССД.

В данном случае основной причиной ССД, вероятней всего, явились жаропонижающие средства, хотя инфекционный фактор, а именно — роль микоплазменной инфекции полностью исключить не представляется возможным. Повышение уровня специфических IgM к *Mycoplasma pneumoniae* свидетельствует об активности инфекционного процесса, а следовательно, и вероятной этиологической значимости этого патогена в формировании иммунопатологического ответа. Следует также признать роль острого легочного повреждения (РДС) на высоте тяжести состояния и длительной ИВЛ с использованием жестких режимов. Роль вторичной инфекции, хотя она и контролировалась антибактериальной терапией, также полностью отрицать невозможно.

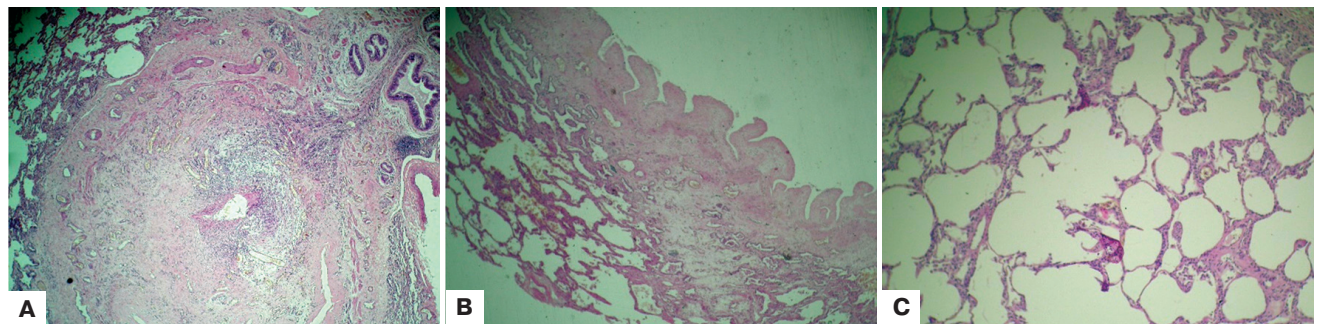


Рис. 4. Гистологические изменения: А — облитерированный бронх; В — стенка бронха, лишенная эпителиальной выстилки; С — перерастянутые альвеолы

Figure 4. Histological findings: A, obstructive bronchus; B, bronchial wall without epithelium lining; C, hyperinflated alveoli

Ремоделирование слизистой оболочки бронхов с утратой эпителиальной выстилки, формированием фиброза, бронхиолоэктазов, вторичной бронхомаляции является результатом тяжелого воспалительного процесса вследствие ССД и обуславливает необратимые обструктивные изменения.

С ССД наиболее часто ассоциируется прием лекарственных препаратов — антиконвульсантов, сульфаниламидов, антибактериальных, нестероидных противовоспалительных препаратов. В литературе есть указания на возможную связь ССД с миоплазменной инфекцией, вирусом простого герпеса [4, 5]. *Y. Finkelstein et al.* из университета Торонто обобщены исходы ССД / ТЭН у детей ($n = 55$). Отдаленные последствия касаются прежде всего поражения кожи и глаз. Лишь у 1 (2 %) больного сформировался облитерирующий бронхиолит [5]. Заинтересованность дистальных отделов респираторного тракта всегда ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

В кратком обзоре 14 публикаций (2011) сообщается о случаях облитерирующего бронхиолита, ассоциированного с ССД [2]. Больные погибли в сроки от 2 мес. до 1,5 года от начала ССД ($n = 6$); 1 пациенту была выполнена трансплантация легких, у остальных наблюдалось длительное хроническое заболевание легких. Из пациентов, которым потребовалась ИВЛ, ни один не выжил.

В развитии ССД предполагается участие иммунокомплексных реакций гиперчувствительности 3-го типа [1, 2]. Считается также, что в развитии ССД / ТЭН определенную роль играют иммуноопосредованные цитотоксические реакции, направленные на разрушение кератиноцитов, экспрессирующих чужеродный антиген. При ТЭН в эпидермисе повышена экспрессия фактора некроза опухоли, стимулирующего апоптоз клеток эпидермиса напрямую или опосредованно — через стимуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов. В инициации апоптоза кератиноцитов придается значение разрушению *Fas*-рецептора и его лиганда — *FasL*. Апоптоз кератиноцитов приводит к отслойке эпидермиса от дермы [2, 3], чем обусловлены клинические проявления и тяжесть патологического процесса. Эффективной медикаментозной терапии сформировавшегося облитерирующего бронхиолита не существует. В случае применения системных ГКС уменьшается отек, временно смягчаются симптомы, как в данном случае, но течение заболевания не модифицируется. Иммуносупрессанты также используются при облитерирующем бронхиолите, но эффект их не доказан. Единственной возможностью излечения является трансплантация легких.

Заключение

Таким образом, хронические осложнения ССД со стороны респираторного тракта являются редкостью, но прогноз при их развитии крайне неблагоприятен.

При появлении характерной для этих состояний симптоматики на ранних стадиях формирования хронического облитерирующего бронхиолита требуется трансплантация легких.

Литература / References

1. Letko E., Papaliadis D., Papaliadis G. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 419–436.
2. Woo T., Saito H., Yamakawa Y. et al. Severe obliterative bronchitis associated with Stevens-Johnson syndrome. *Intern. Med.* 2011; 50: 2823–2827.
3. Parrilo S. Medicine World Med Library. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic 555.htm>
4. Edwards C., Penny M., Newman J. Mycoplasma pneumoniae, Stevens-Johnson syndrome, and chronic obliterative bronchitis. *Thorax.* 1983; 38: 867–869.
5. Finkelstein Y., Soon G., Acuna P. et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2011; 128: 723–728.

Поступила 28.01.15

УДК 616.235-002.18-06:616.511.4-008.6

Received January 28, 2015

UDC 616.235-002.18-06:616.511.4-008.6

Информация об авторах

Ашерова Ирина Карловна — д. м. н., зав. отделением пульмонологии ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1"; тел.: (903) 638-28-87; e-mail: irina_asheroval@mail.ru

Попов Сергей Дмитриевич — к. м. н., врач-патологоанатом отдела молекулярной патологии и терапии рака Институт исследования рака, Лондон; тел.: (44 774) 858-62-47; e-mail: Sergey.Popov@icr.ac.uk
Мягкова Марина Александровна — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (905) 646-57-00; e-mail: korhome@mail.ru

Ильина Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова" Минздрава России; тел.: (921) 323-27-63; e-mail: iliyina-natal@mail.ru

Тараканова Валентина Викторовна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1"; тел.: (906) 633-37-79; e-mail: tarakanova_58@list.ru

Выборнов Андрей Владимирович — врач-эндоскопист отделения пульмонологии ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1"; тел.: (903) 825-13-36; e-mail: docandrey59@mail.ru

Власова Анна Викторовна — к. м. н., зам. главного врача по лечебной работе, клинический фармаколог, пульмонолог ГБУЗ ЯО "Областная детская клиническая больница"; тел.: (905) 132-56-29; e-mail: annavlasova75@mail.ru

Authors information

Asheroval Irina Karlovna, MD, Head of Department of Pulmonology at State Clinical Children's Hospital N1; tel.: (903) 638-28-87; e-mail: irina_asheroval@mail.ru

Popov Sergey Dmitrievich, PhD, pathologist at Division of Molecular Pathology and Therapy of Cancer, Institute of Cancer Research, London, Great Britain; tel.: (44 774) 858-62-47; e-mail: Sergey.Popov@icr.ac.uk

Myagkova Marina Aleksandrovna, PhD, Associate Professor at Department of Pathology, Yaroslavl' State Medical University; tel.: (905) 646-57-00; e-mail: korhome@mail.ru

Il'ina Natal'ya Aleksandrovna, PhD, Associate Professor at Department of Radiology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 323-27-63; e-mail: iliyina-natal@mail.ru

Tarakanova Valentina Viktorovna, pulmonologist at Department of Pulmonology, State Clinical Children's Hospital N1; tel.: (906) 633-37-79; e-mail: tarakanova_58@list.ru

Vybornov Andrey Vladimirovich, endoscopist at State Clinical Children's Hospital N1; tel.: (903) 825-13-36; e-mail: docandrey59@mail.ru

Vlasova Anna Viktorovna, PhD, Deputy Chief Medical Officer, clinical pharmacologist, pulmonologist at State Regional Clinical Children's Hospital; tel.: (905) 132-56-29; e-mail: annavlasova75@mail.ru

Саркома Капоши после трансплантации легких

А.Л.Черняев¹, И.А.Казанцева², С.Н.Авдеев¹, М.В.Самсонова¹, Е.А.Тарабрин³, Н.А.Карчевская²,
М.Ш.Хубутия³, А.Г.Чучалин¹

1 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского": 129110, Москва, ул. Щепкина, 61 / 2;

3 – ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения города Москвы: 129010, Москва, Большая Сухаревская пл., 3;

Резюме

Приводится клиническое наблюдение пациента 45 лет, страдающего первичной эмфиземой легких. В связи с тяжестью состояния ему была выполнена двусторонняя трансплантация легких. Через 1 год после трансплантации у пациента вновь появилась одышка при физической нагрузке. При проведении компьютерно-томографического исследования в легких были выявлены множественные округлые образования мягкотканой плотности. С помощью торакоскопической биопсии с последующим гистологическим исследованием доказано развитие у пациента саркомы Капоши. Настоящее наблюдение представляет интерес в связи с крайне редкой встречаемостью развития саркомы Капоши в аллогенном легком после трансплантации.

Ключевые слова: саркома Капоши, трансплантация легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-501-504

Kaposi's sarcoma in a patient underwent lung transplantation

A.L.Chernyaev¹, I.A.Kazantseva², S.N.Avdeev¹, M.V.Samsonova¹, E.A.Tarabrin³, N.A.Karchevskaya²,
M.Sh.Khubutiya³, A.G.Chuchalin¹

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia;

2 – M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute: 61 / 2, Shchepkina str., Moscow, 129110, Russia;

3 – N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: 3, Bol. Sukharevskaya sq., Moscow, 129010, Russia

Summary

This article is a case report of a 45-year old male with severe primary lung emphysema. He underwent lung transplantation. In a year after the transplantation, the patient experienced exercise dyspnea again. Multiple soft-tissue rounded foci were found in the lungs in CT scans. Thoracoscopic lung biopsy followed by histological examination of the biopsates allowed diagnosis of Kaposi's sarcoma. This case is of particular interest as Kaposi's sarcoma is extremely rarely seen in allograft.

Key words: Kaposi's sarcoma, lung transplantation.

Саркома Капоши (СК) – вариант саркомы сосудистого происхождения, описанный венгерским врачом Морисом Капоши (1972) [1]. Классическая СК развивается чаще всего локально в коже и подкожной клетчатке, наиболее типична локализация на нижних конечностях, чаще встречается у пожилых пациентов, обычно у евреев рода Ашкенази или жителей средиземноморского региона. СК является малоагрессивной опухолью, средняя продолжительность жизни пациентов колеблется от 8 до 14 лет, при этом пациенты погибают, как правило, от других заболеваний [2]. В последние годы чаще встречается т. н. герпес-ассоциированная СК, связанная с инфекцией вируса герпеса 8-го типа (HHV-8), развивающаяся у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, или у иммунокомпрометированных лиц. В отличие от классической, герпес-ассоциированная СК характеризуется агрессивным течением, мультифокальным развитием с поражением лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, солидных органов. Поражение легких встречается довольно редко – лишь у 10 % пациентов, страдающих синдромом приобретенного иммунодефицита. СК опи-

сана у лиц, перенесших трансплантацию солидных органов [3].

Представлено собственное клиническое наблюдение СК, развившейся после двусторонней трансплантации легких.

Клиническое наблюдение

У пациента 45 лет появление одышки при физической нагрузке впервые отмечено в возрасте 35 лет, тогда же при обследовании был выявлен дефицит α_1 -антитрипсина (генотип ZZ, количественный уровень A1AT в сыворотке крови – 0,6 г / л (норма – 0,9–2,0 г / л).

Несмотря на стандартную базисную терапию, состояние пациента неуклонно ухудшалось, одышка прогрессировала, снижалась толерантность к физической нагрузке. В возрасте 42 лет отмечались выраженные обструктивные нарушения функции внешнего дыхания и, как следствие, гипоксемическая дыхательная недостаточность. В 2011 г. после обследования пациент был включен в лист ожидания трансплантации легких.

В феврале 2013 г. в условиях центральной веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации пациенту была выполнена двусторонняя трансплантация легких. Ранний послеоперационный период осложнился развитием первичной дисфункции трансплантата, внутригоспитальной пневмонией, постгипоксической и метаболической энцефалопатией.

Через 2 мес. после операции больной был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии без каких-либо жалоб со

стороны бронхолегочной системы и практически сразу продолжил свою профессиональную деятельность.

Пациент находился на стандартной тройной иммуносупрессивной терапии (такролимус, метилпреднизолон, мофетиламикофенолат), противогрибковой (вориконазол) и противовирусной (валганцикловир) терапии. В качестве профилактики остеопороза получал препараты кальция, розувастатин для профилактики гиперхолестеринемии, с целью протекции слизистой желудка — препараты из группы блокаторов протонной помпы.

В начале 2014 г. возобновилась одышка при физической нагрузке, в связи с чем больной был госпитализирован.

При объективном осмотре на коже и слизистых высыпаний не наблюдалось; лимфатические узлы не увеличены, безболезненные, при аускультации легких дыхание проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. Сатурация в состоянии покоя, при дыхании атмосферным воздухом — 95 %. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений — 80 в минуту. При пальпации живот мягкий, безболезненный, участвует в дыхании. Нарушений стула не отмечено.

Пациенту проведено компьютерно-томографическое (КТ) исследование органов грудной клетки, при котором по всем легочным полям обоих легких определялись множественные объемные образования размерами 0,5–7,0 × 6 см, округлой формы, мягкотканой плотности, сливающиеся между собой. Средостение структурно, не смещено. Трахея без особенностей. Бронхи I–III порядка проходимы, не деформированы. Сердце обычно расположено; конфигурация его не изменена. Увеличение левого желудочка. Грудной отдел аорты не изменен. Диафрагма расположена обычно, контуры ее ровные, четкие. Плевральные полости без особенностей. Определялись паратрахеальные, парааортальные, ретроаортальные, аортальные лимфатические узлы размерами ≤ 0,9 см. Мягкие ткани грудной клетки не изменены. Костно-деструктивных изменений не выявлено.

Для уточнения причины объемных образований в легких, в т. ч. для исключения наиболее частых заболеваний, ассоциированных с иммуносупрессией, проведено обследование.

Исследование бронхоальвеолярного лаважа на предмет грибкового поражения (галактоманнан, посев на грибы), пневмоцистной инфекции (определение *Pneumocystis jirovecii* методом непрямой иммунофлуоресценции) и туберкулезного процесса (люминесцентная микроскопия осадка, микроскопия по Цилю–Нильсену, молекулярно-генетическая диагностика) — отрицательно. Исключена также активная цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция (анти-ЦМВ Ig M, ДНК ЦМВ в крови).

При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек, щитовидной железы и сердца каких-либо значимых отклонений от нормы не выявлено.

Для получения гистологического материала пациенту трижды была выполнена фибробронхоскопия с трансбронхиальной биопсией, при этом отмечена умеренная гиперемия стенки бронхов и скудное слизистое отделяемое.

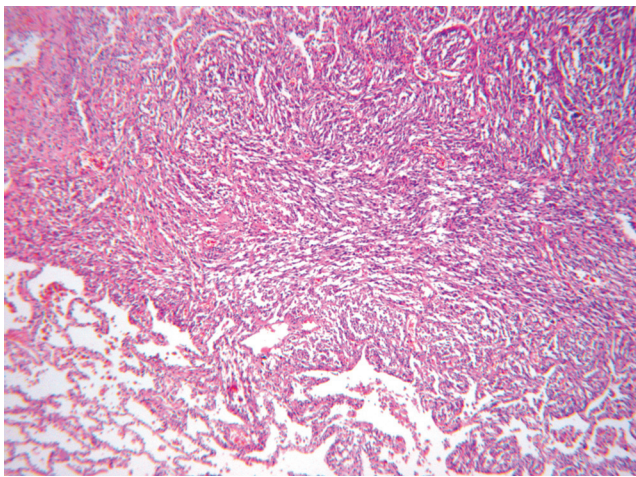


Рис. 1. Опухолевый узел, нечетко отграниченный от окружающей ткани. Окраска гематоксилином и эозином; × 40
Figure 1. Tumor focus with blurred boundaries. Hematoxylin and eosin staining (magnification 40×)

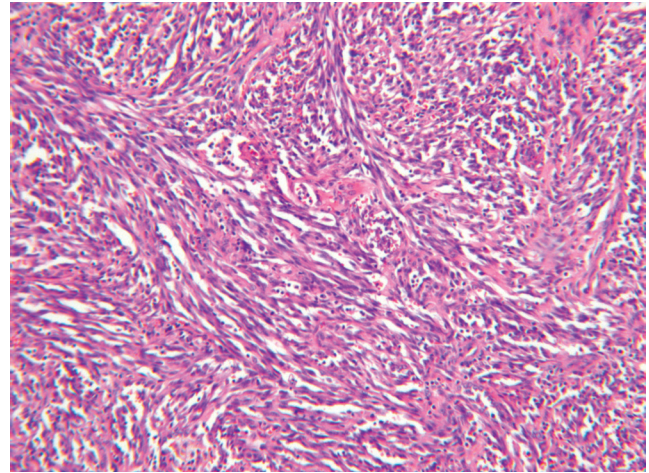


Рис. 2. Разрастания опухолевых клеток веретеновидной формы в виде разнонаправленных пучков. Окраска гематоксилином и эозином; × 200

Figure 2. Neoplastic spindle-shaped cell proliferation in the form of multidirectional bundles. Hematoxylin and eosin staining (magnification 200×)

Цитологическое исследование бронхоальвеолярного лаважа: макрофаги — 98 %, лимфоциты — 2 %, значительное число сидерофагов, что является цитологическим признаком гемосидероза легких.

Результаты гистологических исследований, полученные методом трансбронхиальной биопсии:

17.03.14. Очаговая бокаловидноклеточная гиперплазия эпителия, небольшое число лимфоцитов в стенке бронха, сидерофаги в стенках альвеол и их просветах, межальвеолярные перегородки тонкие. Катаральный бронхит, вторичный слабовыраженный гемосидероз, признаков отторжения не обнаружено.

24.03.14. Очаговый фиброз с лимфогистиоцитарной инфильтрацией и отложением сидерофагов, межальвеолярные перегородки тонкие, в просветах альвеол — массивное скопление сидерофагов, в части из них — эритроциты и фибрин.

03.04.14. В просветах части перибронхиальных альвеол — сидерофаги, единичные макрофаги, стенки альвеол тонкие, капилляры полнокровные, очаговые отложения угольного пигмента в стенках альвеол. Эпителий бронха частично сохранен, базальная мембрана тонкая, единичные лимфоциты в стенке. В одном из кусочков — густоклеточный инфильтрат с веретеноподобными клетками, что весьма подозрительно на наличие злокачественной опухоли.

Учитывая низкую информативность предыдущих исследований, **21.04.14** пациенту выполнена мини-торакотомия слева. При ревизии плевральной полости выявлен выраженный спаечный процесс. После частичного пневмолитиза в верхней доле обнаружено новообразование около 2,5 см в диаметре. Выполнена атипичная резекция верхней доли с новообразованием с целью биопсии.

Гистологическое исследование: в ткани легкого определяется узел, нечетко отграниченный от окружающей ткани (рис. 1), состоящий из разрастаний опухолевых клеток веретеновидной формы в виде разнонаправленных пучков (рис. 2). В некоторых участках опухолевые клетки определяются в стенках сосудов. В ткани опухоли множество капиллярных щелей (подтверждено окраской с антителами против CD31, CD34) (рис. 3, 4). Встречаются единичные митозы. В ядрах опухолевых клеток выявлена экспрессия вируса HHV-8 (рис. 5). Заключение: гистологическая картина соответствует СК. Препараты консультированы профессором И.А.Казанцевой; иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполнено в ГБУЗ Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского".

Произведена коррекция иммуносупрессивной терапии: редуцирована доза мофетиламикофенолата (селлсепт).

При контрольном КТ-исследовании, выполненном через 2 мес., отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объемных образований. Положительная динамика сохранялась и при повторной КТ органов грудной клетки, выполненной через 7 мес. (рис. 6).

Частота встречаемости СК у лиц, перенесших трансплантацию солидных органов, составляет 6 % среди всех новообразований [4].

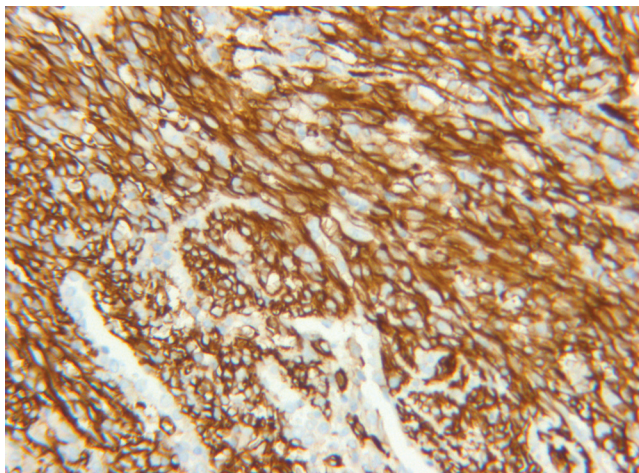


Рис. 3. Капиллярная сеть в опухолевой ткани. ИГХ-окрашивание с антителами против CD31; $\times 200$
Figure 3. Capillary network in tumor tissue. Immunohistochemical staining with anti-CD31 antibodies (magnification 200 $\times$)

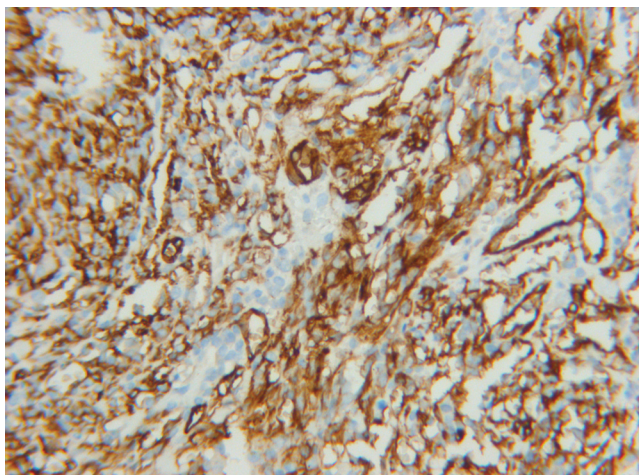


Рис. 4. Множество капиллярных щелей в опухолевой ткани. ИГХ-окрашивание с антителами против CD34; $\times 200$
Figure 4. Multiple fissured capillaries in tumor tissue. Immunohistochemical staining with anti-CD34 antibodies (magnification 200 $\times$)

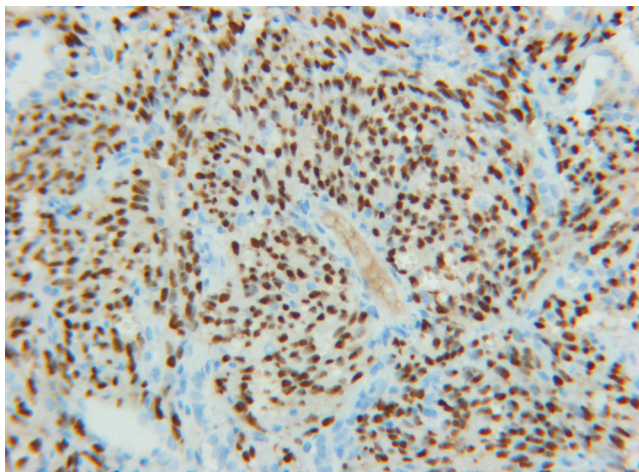


Рис. 5. Экспрессия HHV-8 в ядрах опухолевых клеток. ИГХ-окрашивание с антителами против HHV-8; $\times 200$
Figure 5. Herpes virus type 8 expression in tumor cell nuclei. Immunohistochemical staining with anti-HHV-8 antibodies (magnification 200 $\times$)

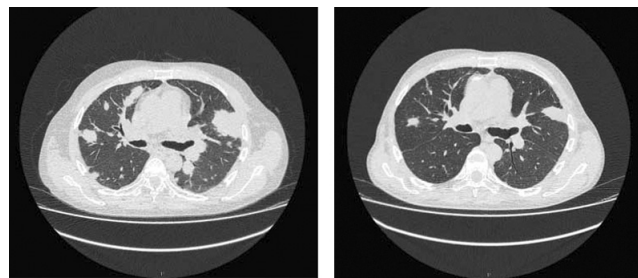


Рис. 6. КТ органов грудной клетки: А — от 11.03.14; В — от 07.10.14
Figure 6. Lung CT scans of March 11, 2014 (A) and October 07, 2014 (B)

При проведении итальянскими учеными многоцентрового исследования по изучению частоты развития СК после трансплантации солидных органов выявлено, что СК развилась у 73 из 4 767 реципиентов, 7 из них выполнена трансплантация легких. Показано, что риск развития СК после трансплантации легких несколько выше, чем после трансплантации других органов, однако достоверно снижается в более поздние сроки после операции. Так, через 18 мес. после трансплантации риск развития СК снижается в 5 раз [5].

Многие исследования посвящены изучению инфекционного статуса у пациентов с СК. При анализе наблюдений СК у лиц ($n = 20$) после трансплантации у 30 % из них выявлено поражение HHV-8 до развития опухоли [6]. В одном из исследований была проанализирована частота встречаемости антител к HHV-8 у лиц ($n = 400$), перенесших трансплантацию почек. Антитела к HHV-8 были выявлены до проведения пересадки ($n = 32$), у 28 % из этих пациентов СК развилась в течение 3 лет после операции. При этом ни у одного из пациентов, у которых на момент трансплантации не выявлено антител к вирусу, СК не обнаружено. [7]. Опубликовано исследование, в котором была проанализирована частота возникновения серопозитивных показателей в посттрансплантационный период. В этой работе показано, что ни в одном из доступных образцов крови доноров не выявлены антитела против вируса герпеса [8]. Возможно, высокая частота выявления антител против вируса герпеса у реципиентов связана с трансфузией или интимными контактами.

В исследовании СК у пациентов без трансплантации показано существование генетической предрасположенности к развитию этого вида опухоли: повышение частоты встречаемости СК отмечено при наличии следующих фенотипов лейкоцитарного антигена человека (HLA) — A-19, A-23, B-49 и DR-5 [9–11]. У обследуемого пациента выявлен фенотип A-19.

Заключение

При изменении режима иммуносупрессии у части пациентов отмечается полная ремиссия заболевания [12]. При КТ-исследовании в динамике у обследуемого пациента отмечено существенное снижение объема поражения.

Настоящее наблюдение представляет интерес, поскольку развитие СК в аллогенном легком после

трансплантации встречается крайне редко. В литературе обнаружено описание лишь 6 подобных наблюдений [13–16]. С целью снижения риска развития заболевания продиктована необходимость проведения скринингового серологического исследования с выявлением антител против HHV-8 среди кандидатов на трансплантацию и доноров для возможной коррекции режима иммуносупрессивной терапии.

Литература / References

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 1872; 4: 265–273.
2. Volberding D. Therapy of Kaposi's sarcoma in AIDS. *Semin. Oncol.* 1984; 11: 60–66.
3. Aboulafia D.M. The epidemiologic, pathologic and clinical features of AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma. *Chest.* 2000; 117: 1128–1145.
4. Penn I. Sarcomas in organ allograft recipients. *Transplantation.* 1995; 12: 1485–1490.
5. Piselli P., Busnach G., Citterio F. et al. Risk of Kaposi sarcoma after solid-organ transplantation: multicenter study in 4,767 recipients in Italy, 1970–2006. *Transplant. Proc.* 2009; 41 (4): 1227–1230.
6. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Transplantation.* 1979; 27: 8–11.
7. Frances C., Mouquet C., Marcelin A.G. et al. Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus-8 infection. *Transplantation.* 2000; 69: 1776–1779.
8. Jenkins F.J., Hoffman L.J., Liegey-Dougall A. Reactivation of and primary infection with human herpesvirus 8 among solid-organ transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 2002; 185:1238–1243.
9. Brunson M.E., Balakrishnan K., Penn I. HLA and Kaposi's sarcoma in solid organ transplantation. *Hum. Immunol.* 1990; 29: 56–63.
10. Berner S., Krakowski A., Schewach-Millet M. et al. Increased frequency of HLA-Aw 19 in Kaposi's sarcoma. *Tissue Antigens.* 1982; 19: 392–396.
11. Prince H.E., Schroff R.W., Ayoub G. et al. HLA studies in acquired immune deficiency syndrome: patients with Kaposi's sarcoma. *Clin. Immunol.* 1984; 4: 1984–1986.
12. Sleiman C., Mal H., Roué C. et al. Bronchial Kaposi's sarcoma after single lung transplantation. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1181–1183.
13. Sachsenberg-Studer E.M., Dobrynski N., Sheldon J. et al. Human herpes-virus 8 seropositive patient with skinandgraft Kaposi'ssarcoma after lung transplantation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999; 40 (2, Pt 2): 308–311.
14. Huang P.M., Chang Y.L., Chen J.S. et al. Human herpesvirus-8 associated Kaposi's sarcoma after lung transplantation: a case report. *Transplant. Proc.* 2003; 35 (1): 447–9.
15. Martinez S., McAdams H.P., Youens K.E. Kaposi sarcoma after bilateral lung transplantation. *J. Thorac. Imaging.* 2008; 23 (1): 50–53.
16. Sathy S.J., Martinu T., Youens K. et al. Symptomatic pulmonary allograft Kaposi's sarcoma in two lung transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (9): 1951–1956.

Поступила 06.04.15

УДК 616.24-006.3-06:616.24-089.844

Received April 06, 2015

UDC 616.24-006.3-06:616.24-089.844

Информация об авторах

Черняев Андрей Львович – д. м. н., профессор, зав. отделом патологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

Казанцева Ирина Александровна – д. м. н., профессор, руководитель патологоанатомического отделения ГБУЗ МО "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского"; тел.: (495) 684-44-98, e-mail: moniki@monikiweb.ru

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Самсонова Мария Викторовна – д. м. н., зав. лабораторией патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (916) 371-79-25; samary@mail.ru

Тарабрин Евгений Александрович – к. м. н., ведущий научный сотрудник отделения торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения г. Москвы; тел.: (495) 620-12-85; e-mail: t. evg_a@mail.ru

Карчевская Наталья Анатольевна – научный сотрудник ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Хубутия Могели Шалвович – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ "НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского" Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (495) 621-08-12; e-mail: sklifos@inbox.ru

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmmba@mail.ru

Authors information

Chernyaev Andrey L'vovich, MD, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@gmail.com

Kazantseva Irina Aleksandrovna, Head of Department of Pathology, M.F.Vladimirskiy State Moscow Regional Research Clinical Institute; tel.: (495) 684-44-98; e-mail: moniki@monikiweb.ru

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Samsonova Mariya Viktorovna, MD, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru

Tarabrin Evgeniy Aleksandrovich, PhD, Chief Scientist of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (910) 439-30-21; e-mail: Drtarabrin@ya.ru

Karchevskaya Nataliya Anatol'evna, Researcher at Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: karchevskaia@mail.ru

Khubutiya Mogeli Shalvovich, MD, Professor, Associate Member of Russian Academy of Medical Science, Director of N.V. Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 625-38-97; e-mail: sklifos@inbox.ru

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; President of Russian Respiratory Society; Chief Therapist and Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Дефицит α_1 -антитрипсина в практике пульмонолога

О.Г.Соловьева^{1,2}

1 – ГБОУ ВПО "Тюменская государственная медицинская академия" Минздрава России: 625030, Тюмень, ул. Одесская, 54;

2 – Консультативно-диагностическая поликлиника им. Е.М.Нигинского: 625027, Тюмень, ул. Мельникайте, 89а

Резюме

Дефицит α_1 -антитрипсина (ААТ) — одно из редких заболеваний респираторной системы. Генетические факторы риска возникновения ХОБЛ являются причиной дефицита ААТ с развитием первичной эмфиземы легких. Ключевая роль в подтверждении диагноза принадлежит генотипированию ААТ. Раннее выявление дефицитных фенотипов ААТ необходимо для разработки программы профилактики и лечения хронической обструктивной болезни легких с целью замедления прогрессирования эмфизематозных изменений в легких. Представлен клинический случай наследственной недостаточности ААТ у пациента с дефицитным фенотипом PiZZ. Предложен алгоритм диагностики заболевания.

Ключевые слова: дефицит α_1 -антитрипсина, генотипирование, первичная эмфизема легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-505-508

α_1 -Antitrypsin deficiency in a pulmonologist' practice

О.Г.Соловьева^{1,2}

1 – Е.М.Нигинский Tyumen' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia: 54, Odesskaya str., Tyumen', 625030, Russia;

2 – Е.М.Нигинский Reference Outpatient Clinic: 89А, Mel'nikayte str., Tyumen', 625027, Russia

Summary

α_1 -Antitrypsin deficiency (AAT) is an orphan respiratory disease. Genetic risk factors of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can cause AAT and primary emphysema of the lungs. AAT genotyping plays the key role for diagnosis. Early detection of AAT deficient phenotypes is crucial for prevention and treatment of COPD and slowing emphysema progression. A case of inherited AAT deficiency in a patient with deficient phenotype PiZZ is described in this article. A diagnostic algorithm for AAT is proposed.

Key words: alfa1-antitrypsin deficiency, genotyping, primary emphysema.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 4-е место среди всех причин смерти населения в мире после ишемической болезни сердца, инсульта и респираторных инфекций. Согласно GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – Глобальная инициатива по ХОБЛ, 2014) к наиболее распространенным и широко изучаемым внешним факторам риска возникновения ХОБЛ относятся длительное ингаляционное воздействие сигаретного дыма, профессиональные вредности, промышленные поллютанты, суровые геоклиматические условия, приводящие к хроническому воспалению в стенках воздухоносных путей и развитию эмфиземы легких. Однако в последние 30 лет особый интерес вызывают генетические причины возникновения ХОБЛ, протекающей с тяжелым бронхообструктивным синдромом и дыхательной недостаточностью [1]. При сочетании внешних неблагоприятных факторов с табакокурением первые признаки заболевания могут появиться в возрасте 30–40 лет, при отсутствии табакокурения — в 50–60 лет [2]. Понимание роли наследственной предрасположенности к респираторным заболеваниям в сочетании с анамнестическими данными имеет большое значение для ранней диагностики, профилактики и в выборе тактики лечебных мероприятий. Ярким примером генетической предрасположенности к ХОБЛ является дефицит α_1 -анти-

трипсина (ААТ) с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречающийся относительно редко (1,0–4,5 % случаев от общего числа больных), клинически проявляющийся первичной эмфиземой легких (семейная форма эмфиземы) [3], циррозом печени [4], реже — панникулитом [5]. ААТ представляет собой гликопротеид молекулярной массой 52 кДа, относится к семейству сериновых протеаз — серпинам, синтезируется в гепатоцитах, в меньшей степени — в моноцитах, легочном и кишечном эпителии [6]. Высвобождаясь в кровь, ААТ инактивирует протеолитические ферменты лейкоцитов, главным образом эластазу нейтрофилов, обеспечивая защиту альвеол и эластического каркаса межальвеолярного интерстиция легких от повреждения [7]. Нормальное содержание ААТ в сыворотке крови составляет 0,9–2,0 г / л. Дефицитом ААТ считается уровень в сыворотке крови ниже 0,8 г / л (80 мг / дл). Ген ААТ — Pi, картированный на правом плече 14-й хромосомы, содержит 5 экзонов. Экзон 5 — область частых мутаций, связанных с ААТ-недостаточностью. Нормальными аллелями гена Pi, преобладающими у большинства людей, являются M-аллели (номенклатура аллелей основана на электрофоретической подвижности в крахмальном геле). Среди дефицитных аллелей чаще встречаются PiZ и PiS [8, 9]. Z-аллель характеризуется заменой нуклеотида глутамата на лизин в позиции 342, а S-аллель заменой глутамата на валин в позиции 264. Предположительно 1–4 %

всего населения являются носителями PiZ-аллелей. У обладателей фенотипа Pi(null) ААТ не вырабатывается вовсе. Для гомозигот PiZZ характерна экспрессия ААТ, составляющая 10–15 % от нормального уровня (10–40 мг / дл), для PiSS и гетерозигот MZ, MS и SZ она составляет 20–60 % (45–120 мг / дл) [10]. Тяжелый по прогнозу вариант PiZZ неравномерно распределен в различных популяциях. Он встречается с частотой до 1 : 6 000 человек [11] и характеризуется панлобулярной эмфиземой легких. Учитывая инвалидизацию в молодом возрасте пациентов с ХОБЛ на фоне наследственного дефицита ААТ, ранняя диагностика с выявлением количественного уровня ААТ имеет большое значение [12]. По рекомендациям экспертов ВОЗ (Женева, 1996) в Европе, США, Канаде и других развитых странах сформированы национальные регистры с показателями уровня ААТ населения. В Российской Федерации имеются лишь немногочисленные генетические исследования дефицита ААТ, свидетельствующие о низкой диагностике этого заболевания среди жителей России. Наиболее вероятной причиной является ограниченность знаний докторов о редком генетически-ассоциированном заболевании респираторной системы и отсутствие представления об алгоритме диагностики в случае подозрения на него. Большинство медицинских лабораторий России не включают определение уровня и генотипирование ААТ в перечень исследований.

Целесообразность проведения скрининга дефицита с последующим генотипированием ААТ обусловливает необходимость выявления групп риска среди пациентов с первичной эмфиземой легких [13].

В табл. 1 представлены показания для исследования уровня ААТ.

В случае подозрения на дефицит ААТ при наличии одного или нескольких из перечисленных критериев предлагается алгоритм диагностики (см. рис. 1).

Лечение дефицита ААТ включает легочную реабилитацию (беседы о прекращении курения, ограничение пребывания в местах, содержащих аэрополлютанты, профилактика сезонных вирусных заболеваний, тренировка дыхательной мускулатуры, проведение

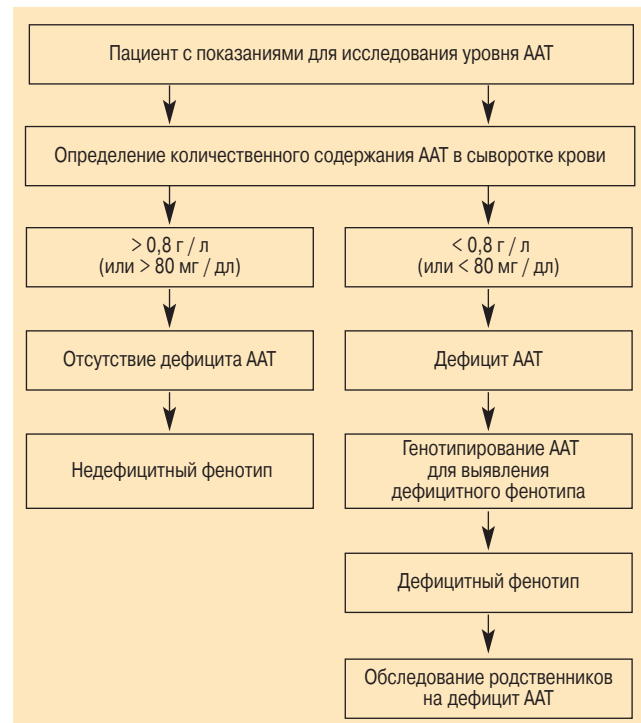


Рис. 1. Алгоритм диагностики дефицита ААТ
Figure 1. A diagnostic algorithm for α_1 -antitrypsin deficiency

вакцинации против гриппа и пневмонии, соблюдение диеты), адекватную базисную терапию и эффективное лечение обострений ХОБЛ. Основным лечебным мероприятием, направленным на замедление прогрессирования эмфизематозных изменений, является длительная заместительная терапия человеческим ААТ, направленная на поддержание постоянной защитной концентрации ААТ > 0,8 г / л [14].

Приводится описание клинического случая тяжелого дефицита ААТ.

Пациент К.М. 1951 года рождения, сельский житель (Тюменская обл.), обратился к пульмонологу в июне 2014 г. с жалобами на одышку, усиливающуюся при небольшой физической нагрузке, ходьбе, одевании и раздевании, поднятии тяжестей, наклонах, колке дров. Одышка с непереносимостью физических нагрузок беспокоит $\approx$ 5 лет, в последние 2 года усилилась.

Из анамнеза. Стаж курения 1 год: периодически в 1972 г., в дальнейшем никогда не курил. Со слов матери, в детстве пациент был очень ослаблен, трудно ходил, тело — с большим животом, тонкими ручками и ножками. Отец пациента (некурящий) умер от одышки, не дожив до пожилого возраста. По образованию — инженер, трудовой стаж с 21 года; несколько лет работал комбайнером, затем в кабинете с бумагами (проводил проверку сельхозтехники в совхозе), был в контакте с бензином, соляркой. Профессиональные вредности отрицает. С 1972 по 1975 г. занимался легкой атлетикой (бег). Живет в частном благоустроенном доме. В 1996 и 2001 гг. перенес тяжелую двустороннюю пневмонию, после чего появился периодический кашель с мокротой, одышка при физической нагрузке, ежегодные обострения бронхита, в последние 3 года — с частотой 2–3 раза в год. В качестве базисной терапии использует Формотерол и Беклометазон. В 2000 г. был прооперирован по поводу стеноза позвоночного канала поясничного отдела, в 2010 г. — удаление паховой грыжи. Описторхоз с 2001 г. (дегельминтизация не проводилась), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит. Наличие туберкулеза, гепатита и аллергии отрицает. При контакте с триггерами (домашняя и библиотечная пыль, сигаретный дым, шерсть животных, пыльца растений) гиперреактивность бронхов не отмечается.

Объективно. Пациент удовлетворительного питания, масса тела — 88 кг, рост — 176 см (индекс массы тела — 28,4 кг / м²). Грудная

Таблица 1
Критерии определения ААТ
Table 1
Diagnostic criteria for α_1 -antitrypsin deficiency

ХОБЛ среди пациентов молодого возраста (курящие и некурящие)
Раннее появление эмфиземы легких
Бронхоэктатическая болезнь
Бронхиальная астма, трудно отвечающая на лечение
Частые обострения бронхита, пневмонии
Быстрое прогрессивное снижение ФВД
Хронический кашель и одышка
Семейный анамнез заболеваний легких и печени
Заболевание печени неясного генеза
Наследственный дефицит ААТ
Панникулит / васкулит

Примечание: ФВД — функция внешнего дыхания.

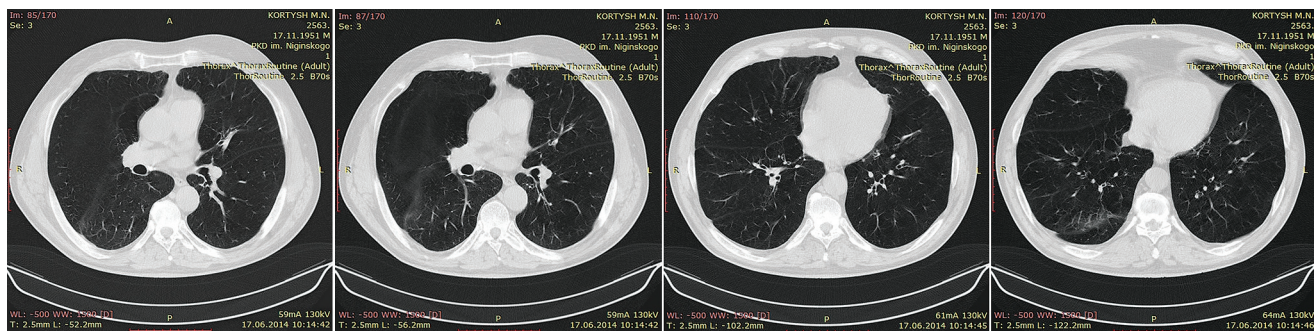


Рис. 2. Панлобулярная эмфизема легких у пациента с тяжелым дефицитом ААТ
Figure 2. Panlobular emphysema in a patient with severe α_1 -antitrypsin deficiency

Таблица 2

ФВД у пациента с тяжелым дефицитом ААТ в 2014 и 2003 гг.

Table 2

Lung function in 2014 and 2003 in a patient with severe α_1 -antitrypsin deficiency

Год	ОФВ ₁ , %	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	МОС ₇₅ , %	МОС ₅₀ , %	МОС ₂₅ , %
2014	45,1	61,0	58,1	29,9	20,1	28,3
2003	90,0	83,0	108,4	97,0	70,0	93,0

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – индекс Генслера; МОС₂₅₋₇₅ – максимальная объемная скорость на уровне 25–75 % ФЖЕЛ.

клетка эмфизематозной формы, небольшой акроцианоз. Перкуторно: легочный звук с коробочным оттенком по всем полям, над легкими дыхание жесткое, единичные сухие хрипы, частота дыхательных движений – 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, частота сердечных сокращений – 70 в минуту. Артериальное давление – 120 / 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Границы печени увеличены до 3 см от края реберной дуги. Периферических отеков нет. При проведении 6-минутного шагового теста сатурация в покое до теста составляла 94 %, после ходьбы (448 м) – 88–89 %.

Лабораторные исследования. Показатели общего анализа крови – в пределах нормы. Биохимическое исследование крови: общий белок – 66 г / л, креатинин – 80,5 мкмоль / л, общий билирубин – 20,0 ммоль / л, аланинаминотрансфераза – 28 ЕД, аспартатаминотрансфераза – 22 ЕД, глюкоза крови – 5,5 ммоль / л, холестерин – 4,23 ммоль / л, общий IgE – 249 МЕ / мл (норма – до 100 МЕ / мл). Hbs-Ag, HCV и ВИЧ – отрицательные.

Концентрация одного из показателей антиэластазной активности α_2 -макроглобулина в сыворотке крови соответствовала верхней границе нормы – 2,49 г / л (референсные значения – 1,19–2,54), что расценивается как предельно компенсаторная реакция.

По данным электрокардиограммы от 12.05.14 – ритм синусовый, 60 в минуту, диффузные изменения в миокарде. По результатам компьютерной томографии легких от 17.06.14 выявлены выраженная панлобулярная эмфизема по всем легочным полям, уплотнение участков сохранившейся паренхимы по типу матового стекла без очаговых и инфильтративных изменений с обедненным легочным рисунком, кальцинаты в правом корне и стенках крупных несколько деформированных бронхов, в нижних отделах легких фиброзные тяжи (рис. 2).

При эхокардиографическом исследовании от 18.06.14 выявлены удовлетворительная сократительная способность миокарда левого желудочка (фракция выброса – 66 %), незначительная гипертрофия межжелудочковой перегородки (12 мм), нормальное систолическое давление в легочной артерии (19 мм рт. ст.).

По данным спирометрического исследования от 17.06.14 (аппарат *Spiro Pro BTL-08*) обнаружены выраженные нарушения бронхиальной проводимости на уровне мелких, средних и крупных бронхов при умеренно сниженной ФЖЕЛ (табл. 2), проба с беродуалом положительная (прирост ОФВ₁ – 16,6 %). В 2003 г. показатели ФВД соответствовали норме.

С учетом семейного анамнеза одышки, отсутствия курения, данных проводимого обследования, возникло подозрение на наличие у пациента дефицита ААТ. Анализ крови от 17.06.14 показал 4-кратное снижение уровня ААТ от нижней границы нормы – 0,2 г / л. Полученный результат был подтвержден медико-биоло-

гической лабораторией НИИ "Медицины труда" (Москва) и соответствовал 0,29 г / л. При генотипировании ААТ определен фенотип PiZZ.

На основании полученных данных был поставлен клинический диагноз: наследственный дефицит ААТ (фенотип PiZZ). Первичная эмфизема легких. ХОБЛ тяжелой стадии, осложненная хронической дыхательной недостаточностью I степени. Посттуберкулезные изменения легких в виде кальцинатов.

Пациенту разъяснена необходимость профилактики простудных заболеваний, тренировки дыхательной мускулатуры, соблюдения диеты, ограничения воздействия аэрополлютантов в местах пребывания. Проведена вакцинация антипневмококковой вакциной "Пневмо-23". Рекомендовано базисное лечение ХОБЛ с включением длительно действующих β_2 -агонистов (Индакатерол 150 мкг в сутки) и М-холинолитиков (Гликопирроний 50 мкг в сутки). В качестве специфического метода лечения дефицита ААТ рекомендована заместительная терапия препаратом ААТ, полученного из человеческой очищенной донорской плазмы, из расчета 60 мг / кг массы тела внутривенно еженедельно.

У дочери пациента – К. 35 лет (некурящая) – также выявлен дефицит ААТ – 0,79 г / л, определен фенотип PiMZ при отсутствии клинической картины ХОБЛ и эмфизематозных изменений в легких по данным компьютерной томографии. Пациентке рекомендованы соблюдение профилактических мер, ежегодный контроль показателей спирограммы [15] и компьютерной томографии органов грудной полости.

Заключение

Таким образом, ранняя диагностика дефицита и генотипирование ААТ направлены на замедление прогрессирования и развития осложнений ХОБЛ. Помимо количественного определения ААТ исследование фенотипа родственников пациента позволяет разработать индивидуальную программу профилактики и лечения до манифестации заболевания, чтобы отсрочить начало появления деструктивных процессов в респираторной системе.

Литература

1. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Дефицит α_1 -антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь. *Пульмонология*. 2007; 3: 103–109.

2. Strange C., Stoller J.K., Sandhaus R.A. et al. Results of a survey of patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *Respiration*. 2006; 73: 185–190.
3. Бродская О.Н. Наследственная недостаточность α_1 -антитрипсина. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2008; 4: 58–59.
4. Dawwas M.F., Davies S.E., Griffiths W.J. et al. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (5): 502–508.
5. Олисова О.Ю., Грабовская О.В., Теплюк Н.П. и др. Панникулит, обусловленный дефицитом α_1 -антитрипсина. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 3: 32–35.
6. Pini L., Tiberio L., Venkatestan N. et al. The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in Z-alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 112.
7. Greene C.M., Hassan T., Molloy K. et al. The role of proteases, endoplasmic reticulum stress and SERPINA1 heterozygosity in lung disease and α_1 -antitrypsin deficiency. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2011; 5 (3): 395–411.
8. Пузырев В.П., Огородова Л.М. Альфа1-антитрипсиновая недостаточность. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: *Атмосфера*; 2010: 38–50.
9. Alam S., Li Z., Atkinson C. et al. Z. Alpha1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (8): 909–931.
10. Видаль Р., Бланко И., Касас Ф. и др. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α_1 -антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR). *Пульмонология*. 2008; 1: 14–28.
11. Ferrarotti I., Thun G.A., Zorzetto M. et al. Serum levels and genotype distribution of alpha1-antitrypsin in the general population. *Thorax*. 2012; 67 (8): 669–674.
12. Сатыкова С.Ж. Уровень α -1-антитрипсина у этнических кыргызов с хронической обструктивной болезнью легких: Дисс. ... канд. мед. наук. Бишкек; 2011.
13. American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 818–900.
14. Campos M.A., Kueppers F., Stocks J.M. et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD*. 2013; 10 (6): 687–695.
15. Saferali A., Lee J., Sin D.D. et al. Longer telomere length in COPD patients with α_1 -antitrypsin deficiency independent of lung function. *PLoS ONE*. 2014; 9 (4): e95600.
2. Strange C., Stoller J.K., Sandhaus R.A. et al. Results of a survey of patients with alpha1-antitrypsin deficiency. *Respiration*. 2006; 73: 185–190.
3. Brodskaya O.N. Inherited alfa1-antitripsin deficiency. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2008; 4: 58–59 (in Russian).
4. Dawwas M.F., Davies S.E., Griffiths W.J. et al. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (5): 502–508.
5. Olisova O.Yu., Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P. et al. Panniculitis caused by alfa1-antitripsin deficiency. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2014; 3: 32–35 (in Russian).
6. Pini L., Tiberio L., Venkatestan N. et al. The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in Z-alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 112.
7. Greene C.M., Hassan T., Molloy K. et al. The role of proteases, endoplasmic reticulum stress and SERPINA1 heterozygosity in lung disease and α_1 -antitrypsin deficiency. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2011; 5 (3): 395–411.
8. Puzyrev V.P., Ogorodova L.M. Alfa1-antitripsin deficiency. In.: Chuchalin A.G., ed. Genetics of respiratory diseases. Moscow: *Atmosfera*; 2010: 38–50 (in Russian).
9. Alam S., Li Z., Atkinson C. et al. Z. Alpha1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (8): 909–931.
10. Vidal' R., Blanco I., Kasas F. et al. Clinical guidelines of Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery on diagnosis and management of patients with α_1 -antitripsin deficiency. *Pul'monologiya*. 2008; 1: 14–28 (in Russian).
11. Ferrarotti I., Thun G.A., Zorzetto M. et al. Serum levels and genotype distribution of alpha1-antitrypsin in the general population. *Thorax*. 2012; 67 (8): 669–674.
12. Satykova S.Zh. Alfa1-antitripsin level in ethnic Kyrgyz with chronic obstructive pulmonary disease: *Dis. Bishkek*; 2011 (in Russian).
13. American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 818–900.
14. Campos M.A., Kueppers F., Stocks J.M. et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD*. 2013; 10 (6): 687–695.
15. Saferali A., Lee J., Sin D.D. et al. Longer telomere length in COPD patients with α_1 -antitrypsin deficiency independent of lung function. *PLoS ONE*. 2014; 9 (4): e95600.

Received November 11, 2014
UDC 616.24-008.962-008.64

Информация об авторе

Соловьева Ольга Георгиевна – д. м. н., профессор кафедры гистологии с эмбриологией ГБОУ ВПО "Тюменская государственная медицинская академия" Минздрава России, врач-пульмонолог Консультативно-диагностической поликлиники им. Е.М.Нигинского; тел.: (345) 290-62-62, (345) 220-30-93; e-mail: solog.fedor@mail.ru

Author information

Solov'eva O'l'ga Georgievna, MD, Professor at Department of Histology and Embryology, E.M.Niginskiy Tyumen' State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist at E.M.Niginskiy Reference Outpatient Clinic; tel.: (345) 290-62-62, (345) 220-30-93; e-mail: solog.fedor@mail.ru

References

1. Aver'yanov A.V., Polivanova A.E. Alfa1-antitripsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2007; 3: 103–109 (in Russian).

Игорь Викторович Лещенко. К 70-летию со дня рождения

Igor' V. Leshchenko. To the 70th birthday



Игорю Викторовичу Лещенко — доктору медицинских наук, профессору кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ГБОУ ВПО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, научному руководителю клиники ООО "Медицинское объединение "Новая больница"" Екатеринбурга, главному внештатному специалисту-пульмонологу Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженному врачу Российской Федерации 20.10.15 исполняется 70 лет.

И.В.Лещенко родился 20.10.45 в Челябинске в семье врачей. В 1970 г. окончил Челябинский государственный медицинский институт. До 1979 г. работал терапевтом, кардиологом, заведовал пульмонологическим отделением в городской больнице № 4 (Нижний Тагил). Одновременно специализировался по неотложной кардиологии в клинике академика *Е.И.Чазова* (Москва) и профессора *М.С.Савижевского* (Свердловск) по пульмонологии, бронхологии, рентгенопульмонологии, интенсивной респираторной медицине (клиника профессора *М.Л.Шулутко*, Свердловск). С 1979 по 2000 г. являлся ассистентом, доцентом кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Уральского государственного медицинского университета, одновременно работая в клинике легочной хирургии областного пульмонологичес-

кого центра. В 1988 г. под руководством профессора *М.Л.Шулутко* защитил кандидатскую диссертацию на тему "Профилактика нарушений газообмена и гемодинамики в раннем периоде после пневмонэктомии", а в 1999 г. — докторскую диссертацию на тему "Бронхиальная астма: распространенность, диагностика, лечение и профилактика — региональная программа в Свердловской области" (научный консультант — академик РАН, профессор *А.Г.Чучалин*).

В 2000 г. на кафедре фтизиатрии Уральского государственного медицинского университета при непосредственном участии Игоря Викторовича открыт курс пульмонологии на факультете усовершенствования врачей, ординатура и аспирантура по специальности "Пульмонология". И.В.Лещенко — профессор кафедры и научный руководитель клиники "Медицинское объединение "Новая больница"" (Екатеринбург).

И.В.Лещенко является главным специалистом-пульмонологом Управления здравоохранения Екатеринбурга и Минздрава Свердловской области. При его непосредственном участии на территории Свердловской области впервые в России разработаны и внедрены: региональная программа "Бронхиальная астма в Свердловской области", программы "Неотложная помощь при бронхиальной астме", льготного лекарственного обеспечения противоастматическими препаратами, а также медико-экономические стандарты II–V уровня: пульмонология, территориальные стандарты "Внебольничная пневмония", "Внебольничная пневмония у беременных", порядок оказания медицинской помощи пациентам с бронхолегочными заболеваниями пульмонологического профиля и при инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа А / H1N1 / Калифорния / 04 / 09 (2009).

В 2007 г. во время эпидемической вспышки легионеллезной инфекции в Верхней Пышме Свердловской области И.В.Лещенко проявил себя как высококвалифицированный специалист и организатор. При его непосредственном участии в кратчайший срок разработан стандарт диагностики и лечения пациентов с легионеллезной инфекцией, что обеспечило адекватную лечебную помощь во время эпидемической вспышки.

Игорь Викторович Лещенко уделяет огромное внимание созданию и развитию высококвалифицированной пульмонологической службы в Свердловской области. Им разработаны положения о пульмонологическом отделении стационара и кабинете пульмонолога, созданы пульмонологическая служба

в Екатеринбурге и Свердловской области, школа врачей-пульмонологов.

Для работы в Свердловской области и других регионах Российской Федерации под руководством и непосредственном участии И.В.Лещенко подготовлены более 200 врачей-пульмонологов, 1 доктор медицинских наук и 12 кандидатов медицинских наук.

И.В.Лещенко — член редакционной коллегии и главный редактор "Уральского медицинского журнала", член редакционного совета журнала "Пульмонология".

С 2001 г. Игорь Викторович — председатель ежегодного Уральского съезда по болезням органов дыхания, член оргкомитета национальных конгрессов по болезням органов дыхания, член исполкома Российского респираторного общества. В 2008 г. являлся президентом 18-го Национального конгресса по болезням органов дыхания, президентом Российского респираторного общества, членом Европейского респираторного общества.

Игорь Викторович является соавтором серии руководств для врачей по первичной медико-санитарной помощи в рамках Национального проекта "Здоровье", серии Федеральных руководств по респираторной медицине, рациональной фармакотерапии заболеваний органов дыхания, Национальных руководств "Пульмонология", "Общей врачебной практики", Федеральных клинических рекомендаций по хронической обструктивной болезни легких

и других клинических рекомендаций; автором более 370 научных и около 40 учебных и учебно-методических работ.

Игорь Викторович неоднократно награжден почетными грамотами и дипломами Правительства Свердловской области, Министерства здравоохранения Свердловской области, Уральского государственного медицинского университета, Управления здравоохранения Екатеринбурга, удостоен премии Управления здравоохранения Екатеринбурга "Медицинский Олимп" в 2 номинациях: "За вклад в развитие здравоохранения" и "За успешную ликвидацию эпидемической вспышки гриппа А / H1N1 / 09". За многолетний вклад в развитие Российской пульмонологии награжден Памятным знаком Российского респираторного общества. За высокий профессионализм и активное участие в ликвидации вспышки легионеллеза в Свердловской области награжден почетной грамотой Минздравсоцразвития Российской Федерации.

Указом Президента Российской Федерации за большой вклад в развитие здравоохранения Игорю Викторовичу Лещенко присвоено почетное звание "Заслуженный врач Российской Федерации".

Редакционный совет и редакционная коллегия журнала "Пульмонология" сердечно поздравляют Игоря Викторовича со знаменательной датой, желают ему крепкого здоровья, активного долголетия и воплощения в жизнь всех творческих планов.



АМОКСИКЛАВ®
Амоксициллин + клавулановая кислота



БРОНХО-МУНАЛ®
Стандартизированный лиофилизат
бактериальных лизатов



МОНТЕЛАР®
Монтелукаст



ТАФЕН НАЗАЛЬ®
Будесонид



ФЛЕКСИД®
Левифлоксацин



ЭРИСПИРУС® **НОВИНКА**
Фенспирид



Рег. номера: П №012124/01, П №012124/02, П №012124/03, ЛСР-005243/08, П №011632/01, П №011633/01,
ЛП-001562, ЛП-001546, П №014740/01, ЛСР-006977/08, ЛП-002853, ЛП-002715.

Реклама.

RU1508366672

ЗАО «Сандоз». 123315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09 • www.sandoz.ru

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.

СПИРИВА® РЕСПИМАТ®

БОЛЬШЕ, ЧЕМ ЛЕКАРСТВО

Опыт, которому Вы доверяете

- Снижение риска обострений ХОБЛ на 31% *
- Более 2 лет без обострений ХОБЛ **
- Снижение общей смертности на 13% ***



СПИРИВА® РЕСПИМАТ® улучшает прогноз у больных ХОБЛ
с высоким риском, снижая частоту обострений и смертность

SPIRIVA®
RESPIMAT®
(tiotropium)

* В исследовании [1] (длительность 1 год, 3991 пациент) отношение рисков обострений ХОБЛ в группах тиотропия (Спирива Респимат) и плацебо составило 0,69 (95% ДИ 0,63–0,77, $p < 0,0001$).

** В исследовании TIOSPIR (длительность 2,3 года, 17 135 пациентов) медиана времени до первого обострения ХОБЛ составила 756 и 719 дней в группах Спиривы Респимат 5 мкг/сут и Спиривы Хандихалер [2].

*** В исследовании UPLIFT (длительность 4 года, 5993 пациента) отношение рисков смертности от всех причин в группах тиотропия (Спирива Хандихалер) и плацебо за определенный протоколом период исследования (1440 дней) составило 0,87 (95% ДИ 0,76–0,99) [3]. В исследовании TIOSPIR смертность от всех причин в группах Спиривы Респимат 5 мкг/сут и Спиривы Хандихалер достоверно не различалась – отношение рисков 0,96 (95% ДИ 0,84–1,09) [2].

Список литературы

1. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients // Respir Med. 2010; 104 (10): 1460-72.
 2. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. // N Engl J Med. 2013; 369 (16): 1491-501.
 3. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease // N Engl J Med. 2008. 359 (15): 1543-54.
- ДИ – доверительный интервал; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата **Спирива® Респимат®**. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. **Регистрационный номер:** ЛП-000890. **Торговое название:** Спирива Респимат. **Международное название:** тиотропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит тиотропий – 2,5 мкг (тиотропия бромид моногидрат – 3,1235 мкг). **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор. **Показания:** - для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; - в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема, по крайней мере, ингаляционных глюкокортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **Противопоказания:** препарат противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например, ипратропию бромиду, окситропию бромиду или к любому компоненту этих препаратов. Препарат не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности). Препарат не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода и ребенка. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляционные дозы (по 2,5 мкг) спрея из ингалятора Респимат один раз в день, в одно и то же время дня. **Побочное действие:** часто (1–10%): незначительная преходящая сухость слизистой оболочки глотки. Нечасто (0,1–1%): головокружение; мерцательная аритмия; тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сердцебиения; кашель, носовое кровотечение, фарингит, дисфония; запор, кандидоз полости рта, дисфагия; сыпь, зуд; диурез; задержка мочи (чаще у мужчин с наличием предрасполагающих факторов). С полным списком побочных действий можно ознакомиться в полной инструкции по применению. **Срок годности:** 3 года.

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingenheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**